

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**COMPORTAMENTO QUÍMICO E SÍNTESE DE NITRILOS NA
PRESENÇA DE MONOCLORETO DE TITANOCENO:
SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE β -LACTAMAS**

Ana Sofia Barreto da Silva Cortez Frade

Dissertação

Mestrado em Química

Especialização em Química, Saúde e Nutrição

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**COMPORTAMENTO QUÍMICO E SÍNTESE DE NITRILOS NA
PRESENÇA DE MONOCLORETO DE TITANOCENO:
SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE β -LACTAMAS**

Ana Sofia Barreto da Silva Cortez Frade

Dissertação orientada por:

Professora Doutora Susana Santos

Professor Doutor Manuel Grande

Mestrado em Química

Especialização em Química, Saúde e Nutrição

2012

Este trabalho foi realizado na Faculdade de Ciências Químicas da Universidade de Salamanca, sob a orientação externa do Professor Doutor Manuel Grande e orientação interna da Professora Doutora Susana Santos, a quem quero agradecer pelo imenso apoio que me deram na realização deste trabalho.

Agradecimentos

Quero em primeiro lugar agradecer á Professora Susana Santos, que uma vez mais, me orientou da melhor maneira possível, estando sempre presente apesar da distância e sempre disponível para me ajudar e apoiar tanto a nível profissional como pessoal. Ao Professor Manuel Grande, por me ter recebido no seu grupo de investigação com enorme carinho e por me ter transmitido sempre os seus preciosos conhecimentos e experiência. E como não poderia deixar de ser, quero agradecer á pessoa que mais contribuiu para a realização deste projeto, a Professora Josefa Anaya. Não tenho palavras suficientes para agradecer pelas inúmeras horas que passou no laboratório comigo, pela inesgotável paciência em me ensinar a arte de trabalhar em laboratório e pelo carinho que sempre teve comigo.

Queria também agradecer ao Angel, á Omayra, á Maria, à Victória, ao Quino, á Cruz, ao David, ao Alejandro, á Soledad e á Raquel, que mais que companheiros de laboratório foram amigos que tornaram esta experiência em Salamanca o mais agradável possível. È um grupo fantástico que me recebeu de braços abertos e me ajudaram sempre que possível.

E por fim, mas não menos importantes, quero agradecer aos meus pais. Sem eles simplesmente não teria sido possível ter estado este ano em Salamanca. Foram sem dúvida o grande suporte emocional que me permitiu alcançar os objetivos a que me propus.

Ana Sofia Frade

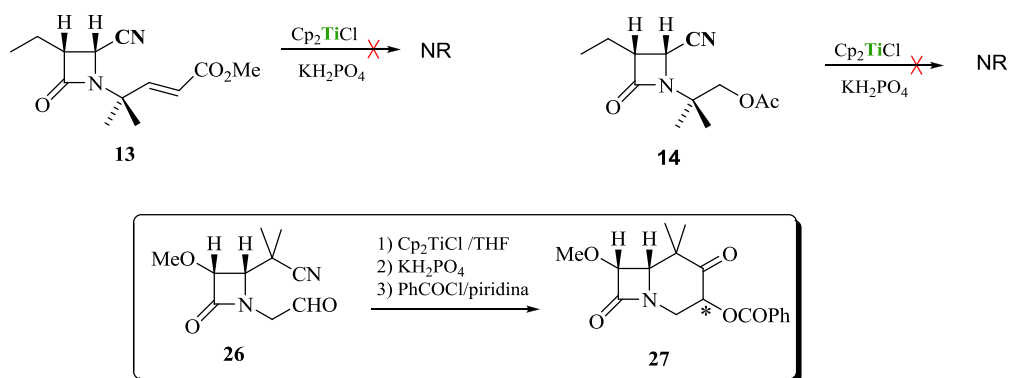
Resumo

O grupo de investigação onde este trabalho foi desenvolvido tem-se dedicado á síntese de β -lactamas potencialmente inibidoras da elastase leucocitária humana (HLE), usando a química radicalar do monocloreto de titanoceno. Assim, com o objetivo de identificar as estruturas cíclicas efetivas na formação dos radicais titanoimidoilo, levou-se a cabo reações com Cp_2TiCl de diferentes monolactamas e compostos lineares com as funções nitrilo e carbonilo na sua estrutura de modo a identificar os requerimentos estruturais necessários á formação dos referidos radicais.

Começou por se sintetizar as monolactamas 13 e 14 e estudou-se o seu comportamento frente a Cp_2TiCl , tendo-se obtido o material de partida inalterado em ambos os casos.

A falta de reatividade apresentada sugere que independentemente do substituinte em C-3, a disposição espacial do grupo nitrilo na posição C-4 não permite a formação de uma estrutura cíclica entre as espécies de Ti(III) e os grupos carbonilos sobre a cadeia N-1 da lactama.

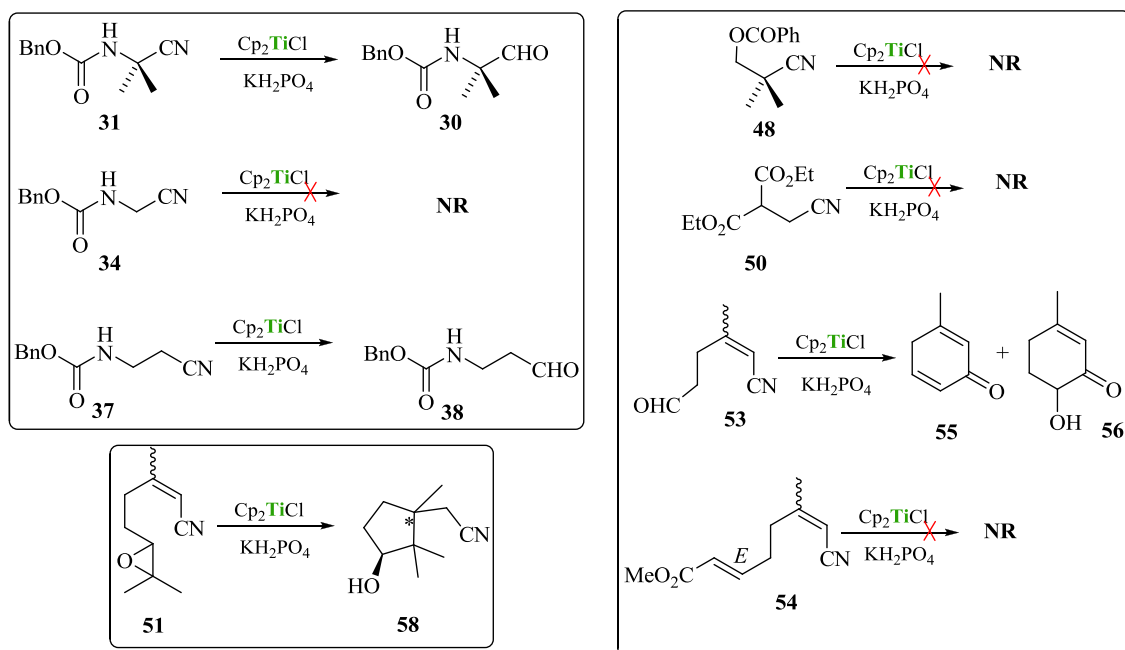
Face a estes resultados, preparou-se a monolactama 26 e estudou-se a sua reatividade frente á espécie de Ti(III) , tendo-se obtido a bilactama 27. Este resultado parece apontar para o fato da disposição espacial da função nitrilo neste composto ser determinante na pré-complexação cíclica necessária á formação dos radicais titanoimidoílo (**Esquema 1**).



Esquema 1 – Reatividade das monolactamas 13, 14 e 26 frente a Cp_2TiCl

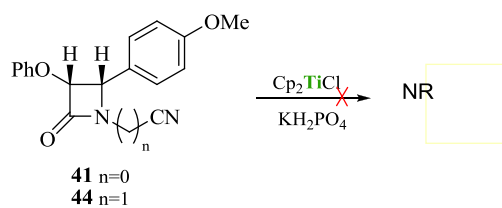
De modo a corroborar a explicações apresentadas, levou-se a cabo a síntese de diversos cianocarbonilos lineares, como os carbamatos 31, 34 e 37 e os cianoésteres 48, 50, 53 e 54. O tratamento dos carbamatos mencionados com Cp_2TiCl permitiu obter o respetivo

produto de redução no caso dos compostos 31 e 37 e o respetivo material de partida para o carbamato 34. No caso das reações dos cianoésteres com Cp_2TiCl , os compostos 48, 50 e 54 mostraram-se inativos e o composto 53 permitiu obter os compostos de ciclização 55 e 56. Estudou-se ainda a reatividade do epóxido 51 frente à espécie de Ti(III) , tendo-se obtido o produto de ciclização 58, de modo a observar a ciclização deste composto e ampliar a experiência em reações radicalares. Os resultados obtidos com os carbamatos corroboram a hipótese de que o grupo *gem*- Me_2 sobre o carbono na posição α para a função nitrilo facilita a formação dos radicais titanoimidoilo. Por outro lado, os resultados obtidos através dos cianoésteres parecem indicar que a geometria da dupla ligação é fundamental à formação dos radicais correspondentes (**Esquema 2**).



Esquema 2 – Reatividade dos carbamatos 31, 34 e 37, dos cianoésteres 48, 50, 53 e 54 e do epóxido 51 frente a Cp_2TiCl

Sintetizaram-se ainda as monolactamas 41 e 44, ambas com uma geometria fixa na função amida, e estudou-se a sua reatividade frente à espécie de Ti(III) (**Esquema 3**). Os resultados negativos obtidos estão de acordo com os apresentados anteriormente no que diz respeito à labilidade do grupo *gem*- Me_2 neste tipo de reações.



Esquema 3 – Reatividade das monolactama 41 e 44 frente a Cp_2TiCl

Palavras-chave:

β -lactamas

Monocloreto de titanoceno

Redução radicalar de nitrilos

Ciclização radicalar

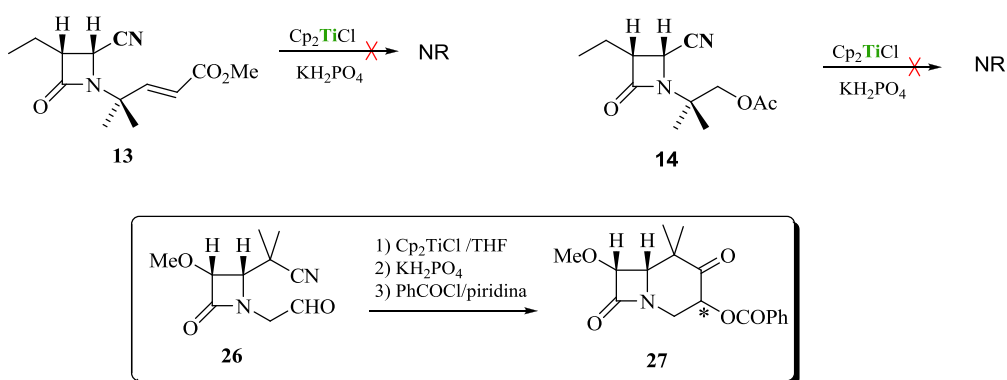
Abstract

The research group where this work was developed has been dedicated to the synthesis of β -lactams with potential inhibitory activity against human leukocyte elastase (HLE), using titanocene monochloride mediated free-radical chemistry.

Thus, with the aim of identifying cyclic structures effective in the formation of titanoidimidoyl radicals, several reactions between Cp_2TiCl and β -lactams and linear compounds with carbonyl or nitrile moieties were undertaken, enabling the identification of the structural requirements needed for the formation of these radicals.

We began by the synthesis of monolactams **13** and **14** which proved to be unreactive towards Cp_2TiCl , with both compounds being recovered unchanged in the reaction conditions. The lack of reactivity displayed suggests that, regardless of the C-3 substituent, the spatial disposition of the C-4 nitrile group does not allow the formation of a cyclic structure between the Ti(III) species and the carbonyl group of the lactam's N-1 chain.

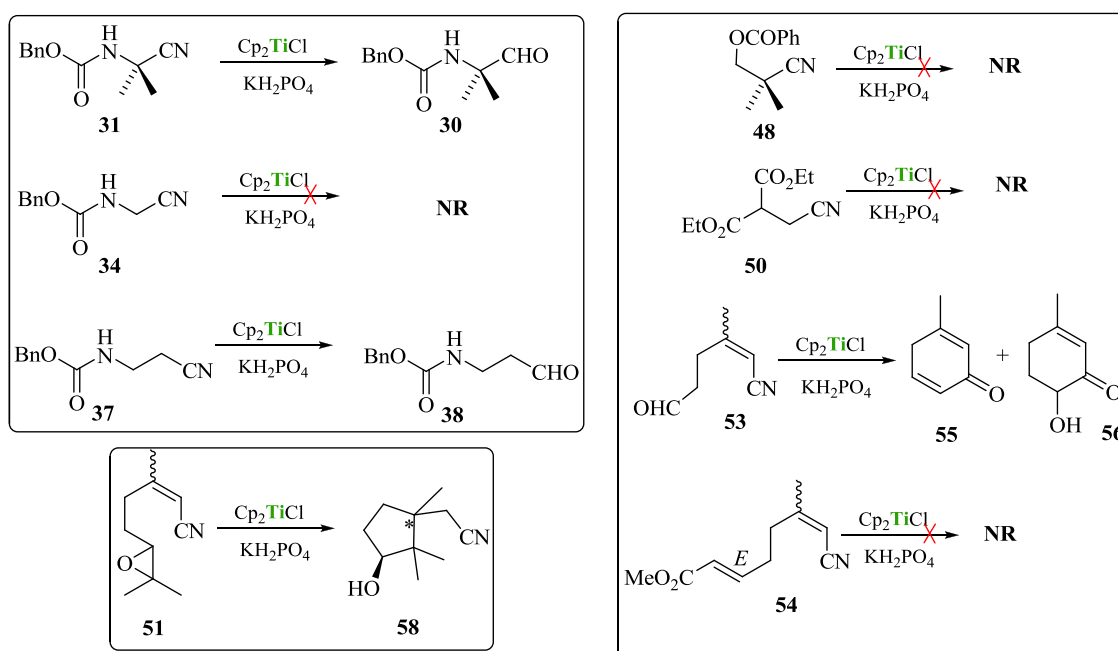
Based on these results, we decided to prepared the monolactam **26** and study its reactivity towards Ti(III) species, having obtained the bilactam **27**. This result seems to point out to the fact that, in this compound, the spatial arrangement of nitrile function is determinant to the formation of the pre-complexation necessary to form the cyclic titanoidimidoyl radicals (**Scheme 1**).



Scheme 1 – Reactivity of monolactams **13**, **14** and **26** against Cp_2TiCl

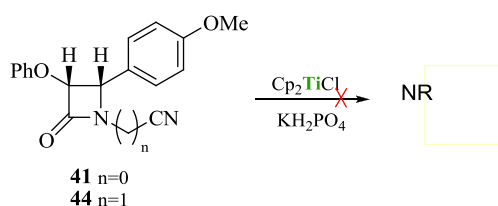
In order to validate these assumptions, we have synthesized several linear cyanocarbonyls, such as compounds **31**, **34** and **37** and cyanoesters such as **40**, **50**, **53** and **54**. Treatment of cyanocarbamates with Cp_2TiCl afforded the respective reduction

product in the case of carbamate 31 and 37, while with carbamate 34 the starting material was recovered unchanged. In the case of reactions of cyanoesters with Cp_2TiCl , compounds 48, 50 and 54 proved to be inactive while compound 53 afforded the corresponding cyclization compounds 55 and 56. The results obtained with carbamates support the hypothesis that the *gem*- Me_2 group on the α carbon to the nitrile function facilitates the formation of titanoimidoyl radicals. Moreover, the results obtained with cyanoesters seem to indicate that the double bond geometry is critical to the formation of mentioned radicals (**Scheme 2**).



Scheme 2 – Reactivity of carbamates 31, 34 and 37, cyanoesters 48, 50, 53 and 54 and epoxide 51 against Cp_2TiCl

We have also synthesized the monolactams 41 and 44, with a fixed geometry at the amide function, and studied their reactivity towards Ti(III) (**Scheme 3**). The negative results obtained are in agreement with the ones presented previously regarding the lability of the *gem*- Me_2 group in this type of reactions.



Scheme 3 – Reactivity of monolactams 41 and 44 against Cp_2TiCl

Key-words:

β -lactams

Titanocene monochloride

Radical reduction of nitriles

Radical cyclization

Índice geral

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract.....	vii
Índice geral	xi
Índice de figuras	xv
Índice de esquemas	xvi
Índice de tabelas	xix
Índice de anexos	xix
Abreviaturas e símbolos	xxiii
1. Introdução.....	3
1.1. Química radicalar do monocloreto de titanoceno (Cp_2TiCl)	3
1.2. Química de β -lactamas.....	6
1.2.1. Esqueletos básicos e nomenclatura de β -lactamas	6
1.2.2. Estratégias Sintéticas para obtenção de β -lactamas.....	8
1.2.2.1. Reação de Staudinger.....	8
2. Plano de trabalho	17
2.1. Antecedentes.....	17
2.2. Objetivos.....	19
2.3. Metodologias	20
2.3.1. Compostos β -lactâmicos.....	20
2.3.2. Cianocarbonilos acíclicos	20
3. Apresentação e discussão de resultados	23
3.1. Síntese e reatividade do cianoéster 13	23
3.1.1. Reações do cianoéster 13 com Cp_2TiCl	25
3.2. Preparação dos cianocarbonilos M7 e do cianoaldeído 26	27
3.2.1. Reações do cianoaldeído 26 com Cp_2TiCl	29
3.3. Síntese e reatividade dos cianocarbonilos lineares 31, 34 e 37	32

3.3.1.	Reações dos cianocarbamato 31, 34 e 37 com Cp_2TiCl	33
3.4.	Síntese e reatividade das cianolactamas 41 e 44 frente a Cp_2TiCl	35
3.5.	Síntese e reatividade dos cianoésteres lineares 48 e 50	36
3.5.1.	Reações dos cianoésteres 48 e 50 com Cp_2TiCl	37
3.6.	Síntese e reatividade dos cianocarbonilos 53 e 54.....	37
3.6.1.	Reações dos cianocarbonilos 53 e 54 com Cp_2TiCl	38
3.6.2.	Reatividade do epóxinitrilo 51 com a Cp_2TiCl	41
4.	Conclusão	45
5.	Parte Experimental	49
5.1.	Geral.....	49
5.2.	Técnicas cromatográficas	50
5.3.	Solventes.....	50
5.4.	Procedimento geral das reações mais utilizadas	51
5.5.	Protocolos e descrição dos compostos sintetizados	56
5.5.1.	Preparação do cianoéster 13	56
5.5.1.1.	Síntese da imina I.....	56
5.5.1.2.	Síntese da monolactama 8.....	57
5.5.1.3.	Síntese da monolactama 9.....	58
5.5.1.4.	Síntese da monolactama 10.....	58
5.5.1.5.	Síntese da monolactama 11.....	59
5.5.1.6.	Síntese da monolactama 12.....	60
5.5.1.7.	Síntese da monolactama 13.....	60
5.5.2.	Preparação da monolactama 14	61
5.5.3.	Preparação da monolactama 19	62
5.5.3.1.	Síntese da monolactama 16.....	62
5.5.3.2.	Síntese da monolactama 17.....	63
5.5.3.3.	Síntese da monolactama 18.....	64
5.5.3.4.	Síntese da monolactama 19.....	64
5.5.4.	Preparação da bilactama 27	65
5.5.4.1.	Síntese do composto 21	65
5.5.4.2.	Síntese da imina II	66
5.5.4.3.	Síntese da monolactama 22.....	67

5.5.4.4.	Síntese da monolactama 23.....	68
5.5.4.5.	Síntese da monolactama 24.....	69
5.5.4.6.	Síntese da monolactama 25.....	69
5.5.4.7.	Síntese da monolactama 26.....	70
5.5.4.8.	Reação da monolactama 26 com Cp_2TiCl	71
5.5.5.	Preparação do cianocarbamato 31	72
5.5.5.1.	Síntese do carbamato 29	72
5.5.5.2.	Síntese do carbamato 30	72
5.5.5.3.	Síntese do carbamato 31	73
5.5.6.	Reação do cianocarbamato 31 com Cp_2TiCl	73
5.5.7.	Preparação do cianocarbamato 34	74
5.5.7.1.	Síntese do carbamato 32	74
5.5.7.2.	Síntese do carbamato 33	74
5.5.7.3.	Síntese do carbamato 34	75
5.5.8.	Preparação do cianocarbamato 37	76
5.5.8.1.	Síntese do carbamato 35	76
5.5.8.2.	Síntese do carbamato 36	76
5.5.8.3.	Síntese do carbamato 37	77
5.5.9.	Reação do cianocarbamato 37 com Cp_2TiCl	77
5.5.10.	Preparação da Monolactama 41	78
5.5.10.1.	Síntese da imina III	78
5.5.10.2.	Síntese da monolactama 39	79
5.5.10.3.	Síntese da monolactama 40	79
5.5.10.4.	Síntese da monolactama 40	80
5.5.11.	Preparação da monolactama 44	81
5.5.11.1.	Síntese da monolactama 42	81
5.5.11.2.	Síntese da monolactama 43	81
5.5.11.3.	Síntese da monolactama 44	82
5.5.12.	Preparação do cianoéster 48	83
5.5.12.1.	Síntese do composto 45 e 46	83
5.5.12.2.	Síntese do composto 47	84
5.5.12.3.	Síntese do composto 45 e 46	85
5.5.13.	Preparação do cianoester 50	85
5.5.13.1.	Síntese do composto 49	85

5.5.13.2.	Síntese do composto 50.....	86
5.5.14.	Preparação do cianocarbonilo 54.....	87
5.5.14.1.	Síntese do epóxido 51 e do composto 52	87
5.5.14.2.	Síntese do composto 53.....	88
5.5.14.3.	Síntese do composto 54.....	88
5.5.15.	Recção do cianocarbonilos 53 com Cp_2TiCl	89
5.5.16.	Preparação do composto 57	90
5.5.17.	Reacção do epoxinitrilo 51 com Cp_2TiCl	91
6.	Anexos.....	95

Índice de figuras

Figura 1 - Formação do monómero de Cp_2TiCl a partir do seu dímero por efeito do solvente.....	3
Figura 2 - Mecanismo das reações radiculares de Cp_2TiCl	4
Figura 3 - Mecanismo de adição dos radicais formados a partir de epóxidos com Cp_2TiCl a grupos carbonilo de aldeídos e cetonas e á função nitrilo	5
Figura 4 - Esqueletos fundamentais e a nomenclatura mais usada para nomear compostos β -lactâmicos.....	7
Figura 5 - Estruturas do ácido clavulânico, nocardicina A e tienamicina	8
Figura 6 – Reações de cicloadição [2+2] do difenilceteno ¹⁷	9
Figura 7 – Mecanismo de reação de Staudinger ^{22d}	11
Figura 8 - Esquema geral de formação de lactamas bi- e policíclicas.....	11
Figura 9 - Formação das β - lactamas P1 e P2 através de Bu_3SnH -AIBN e das β -lactamas T2, T1, C1 e P3 por Cp_2TiCl	12
Figura 10 - Preparação das β -lactamas P4, C2/C3, T3, T4 e T5 a partir do epoxinitrilo M3.....	13
Figura 11 – Formação dos compostos carbapenâmicos B1, carbacefâmicos B2 e trilactamas T a partir da epoximonolactama M	17
Figura 12 – Formação dos aldeídos M3 e M5 por transformação dos nitrilos M2 e M4 com Cp_2TiCl	17
Figura 13 - Formação dos aldeídos M3 e M5 a partir dos correspondentes aldeídos M2 e M4.....	18
Figura 14 - Reações com Cp_2TiCl de diferentes monolactamas com funções nitrilo e carbonilo	18
Figura 15 - Reação da monolactama 7 com Cp_2TiCl e possível obtenção dos compostos B4 e M8	19
Figura 16 - Formação do radical titanoimidoil R1 e reação por redução (a) ou adição intra (b) ou intermolecular (c) a funções carbonilo	20
Figura 17 – Formação de β -lactamas por reação de Staudinger.....	20

Índice de esquemas

Esquema 1 – Reatividade das monolactamas 13, 14 e 26 frente a Cp_2TiCl	iii
Esquema 2 – Reatividade dos carbamatos 31, 34 e 37, dos cianoésteres 48, 50, 53 e 54 e do epóxido 51 frente a Cp_2TiCl	iv
Esquema 3 – Reatividade das monolactama 41 e 44 frente a Cp_2TiCl	v
Esquema 4 - Síntese do cianoéster 13	23
Esquema 5 – Reatividade do cianoester frente a Cp_2TiCl	25
Esquema 6 – Reatividade da cianolactama 14 frente a Cp_2TiCl	25
Esquema 7 – Reatividade da monolactama M7 frente a Cp_2TiCl	26
Esquema 8 - Síntese da monolactama 19 a partir da monolactama M7	27
Esquema 9 – Síntese da monolactama 26	28
Esquema 10 - Formação da bilactama 27 a partir da monolactama 26 por reacção com Cp_2TiCl	30
Esquema 11 – Correlações $^3J_{\text{CH}}$ e $^2J_{\text{CH}}$ da bilactama 27	30
Esquema 12 – Reatividade da monolactama 26 frente a Cp_2TiCl	31
Esquema 13 – Síntese dos carbamatos 31, 34 e 37	32
Esquema 14 – Reatividade dos carbamatos 31 e 34 frente a Cp_2TiCl	34
Esquema 15 – Possíveis conformações dos carbamatos 31 e 34.....	34
Esquema 16 – Síntese das monolactamas 41 e 44.....	35
Esquema 17 – Síntese dos compostos 48 e 50	36
Esquema 18 – Reatividade dos compostos 48 e 50 frente a Cp_2TiCl	37
Esquema 19 – Síntese dos compostos 51, 52 e 54	37
Esquema 20 – Reatividade dos compostos 53 e 54 frente a Cp_2TiCl	39
Esquema 21 – Reatividade do composto 53 frente a Cp_2TiCl	40
Esquema 22 – Reatividade do composto 54 frente a Cp_2TiCl	40
Esquema 23 – Reatividade do epóxinitrilo 51 frente a Cp_2TiCl	41
Esquema 24 – Síntese da imina I e Ia partir do 2,2.dimetilaminoetanol	56
Esquema 25 – Síntese da monolactama 8 por reacção de Staudinger sobre a imina I....	57
Esquema 26 – Síntese da monolactama 9 por ozonólise da lactama 8.....	58
Esquema 27 – Síntese da monolactama 10 a partir da lactama 9.....	58
Esquema 28 – Síntese da monolactama 11 por hidrólise da lactama 10.....	59
Esquema 29 – Síntese da monolactama 12 por reacção de Swern aplicada á lactama 11	60

Esquema 30 – Síntese da monolactama 13 por reação de Wittig aplicada á lactama 12	60
Esquema 31 – Síntese da monolactama 14 por acetilação da lactama 11	61
Esquema 32 – Síntese da monolactama 16 por hidrólise da lactama 15	62
Esquema 33 – Síntese da monolactama 17 por acetilação da lactama 16	63
Esquema 34 – Síntese da monolactama 18 por ozonólise redutiva da lactama 17.....	64
Esquema 35 – Síntese da monolactama 19 por Tosilação da lactama 18	64
Esquema 36 – Síntese do composto 20 e 21 a partir do 2,2-dimetilpropan-1,3-diol	65
Esquema 37 – Síntese da imina II a partir do composto 21 e da alilamina.....	66
Esquema 38 – Síntese da monolactama 22 por reação de Staudinger da imina II	67
Esquema 39 – Síntese da monolactama 23 por hidrólise da lactama 22	68
Esquema 40 – Síntese da monolactama 24 por reação de Swern da lactama 23.....	69
Esquema 41 – Síntese da monolactama 25 a partir da lactama 24.....	69
Esquema 42 – Síntese da monolactama 26 por ozonólise da lactama 25.....	70
Esquema 43 – Síntese da bilactama 27 por adição de Cp_2TiCl e posterior adição de cloreto de benzoílo.....	71
Esquema 44 – Síntese do carbamato 29 por proteção do 2-amino-2,2-dimetiletanol com cloroformato de benzilo.....	72
Esquema 45 – Síntese do carbamato 30 por reação de Swern do composto 29.....	72
Esquema 46 – Síntese do carbamato 31 a partir do carbamato 30	73
Esquema 47 – Síntese do carbamato 30 por adição de Cp_2TiCl	73
Esquema 48 – Síntese do carbamato 32 por proteção da alilamina com cloroformato de benzilo	74
Esquema 49 – Síntese do carbamato 33 por ozonólise do carbamato 32.....	74
Esquema 50 – Síntese do carbamato 34 a partir do carbamato 33	75
Esquema 51 – Síntese do carbamato 35 por ozonólise redutiva do carbamato 32.....	76
Esquema 52 – Síntese do carbamato 36 por tosilação do carbamato 35	76
Esquema 53 – Síntese do carbamato 37 por reação de substituição com ião cianeto no carbamato 36.....	77
Esquema 54 – Síntese do carbamato 38 por adição inversa de Cp_2TiCl ao carbamato 37	78
Esquema 55 – Síntese da imina III a partir da alilamina.....	78
Esquema 56 – Síntese da monolactama 39 por reação de Staudinger da imina III.....	79
Esquema 57 – Síntese da monolactama 30 por ozonólise da lactama 39.....	79

Esquema 58 – Síntese da monolactama 41 por transformação da lactama 40	80
Esquema 59 – Síntese da monolactama 42 por ozonólise redutiva da lactama 39.....	81
Esquema 60 – Síntese da monolactama 43 por tosilação da lactama 42.....	82
Esquema 61 – Síntese da monolactama 44 por substituição da lactama 43 com ião cianeto.....	82
Esquema 62 – Síntese dos compostos 45 e 46 por proteção da 2,2-dimetilpropano-1,3-diol com cloreto de benzoílo	83
Esquema 63 – Síntese do composto 47 por reação de Swern do composto 46.....	84
Esquema 64 – Síntese do composto 48 por transformação do composto 47.....	85
Esquema 65 – Síntese do composto 49 por ozonólise do dietilmalonato	85
Esquema 66 – Síntese do composto 50 por transformação do composto 40.....	86
Esquema 67 – Síntese do composto 51 e 52 por transformação do citral	87
Esquema 68 – Síntese do composto 53 por ozonólise do composto 52.....	88
Esquema 69 – Síntese do composto 54 por reação de Wittig do composto 53.....	89
Esquema 70 – Síntese dos compostos 55 e 56 por adição inversa de Cp_2TiCl ao composto 53.....	89
Esquema 71 – Síntese do composto 57 por acetilação do bruto de reação que contém 53E, 55 e 56.....	90
Esquema 72 – Síntese do composto 58 por adição inversa de Cp_2TiCl ao composto 51	91

Índice de tabelas

Tabela 1 - Propriedades físicas das monolactamas 8–13. ^a	24
Tabela 2 - Propriedades físicas das monolactamas 22–26. ^a	29
Tabela 3 – Reatividade de 31, 34 e 37 com Cp ₂ TiCl.....	33
Tabela 4 – Dados de RMN dos compostos 55 e 57	39

Índice de anexos

Espectro 1 – Espectro RMN ¹ H da imina Ia.....	95
Espectro 2 – Espectro RMN ¹ H da imina I.....	95
Espectro 3 – Espectro IV da imina I.....	96
Espectro 4 – Espectro RMN ¹ H da monolactama 8.....	96
Espectro 5 – Espectro RMN ¹³ C e DEPT da monolactama 13	97
Espectro 6 – Espectro IV da monolactama 8.....	97
Espectro 7 – Espectro de massa da monolactama 8	98
Espectro 8 – Espectro RMN ¹ H da monolactama 9	98
Espectro 9 – Espectro IV da monolactama 9.....	99
Espectro 10 – Espectro de massa da monolactama 9	99
Espectro 11 – Espectro de RMN ¹ H da monolactama 10.....	100
Espectro 12 – Espectro RMN ¹³ C e DEPT da monolactama 10	100
Espectro 13 – Espectro IV da monolactama 10.....	101
Espectro 14 – Espectro de massa da monolactama 10	101
Espectro 15 – Espectro RMN ¹ H da monolactama 11	102
Espectro 16 – Espectro RMN ¹³ C e DEPT da monolactama 11	102
Espectro 17 – Espectro de IV da monolactama 11.....	103
Espectro 18 – Espectro de massa da monolactama 11	103
Espectro 19 – Espectro de RMN ¹ H da monolactama 12.....	104
Espectro 20 – Espectro IV da monolactama 12.....	104
Espectro 21 – Espectro de massa da monolactama 12	105
Espectro 22 – Espectro de RMN ¹ H da monolactama 13.....	105

Espectro 23 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 13.....	106
Espectro 24 – Espectro de IV da monolactama 13.....	106
Espectro 25 – Espectro de massa da monolactama 13	107
Espectro 26 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 14.....	107
Espectro 27 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 14.....	108
Espectro 28 – Espectro de IV da monolactama 14.....	108
Espectro 29 – Espectro de massa da monolactama 14	109
Espectro 30 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 16.....	109
Espectro 31 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 17.....	110
Espectro 32 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 18.....	110
Espectro 33 – Espectro de IV da monolactama 18.....	111
Espectro 34 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 19.....	111
Espectro 35 – Espectro de RMN ^1H do composto 20	112
Espectro 36 – Espectro de RMN ^1H do composto 21	112
Espectro 37 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 21	113
Espectro 38 – Espectro de RMN ^1H da imina II	113
Espectro 39 – Espectro de IV da imina II	114
Espectro 40 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 22.....	114
Espectro 41 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 22.....	115
Espectro 42 – Espectro de IV da monolactama 22.....	115
Espectro 43 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 23.....	116
Espectro 44 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 23.....	116
Espectro 45 – Espectro de IV da monolactama 23.....	117
Espectro 46 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 24.....	117
Espectro 47 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 24	118
Espectro 48 – espectro de RMN ^1H da monolactama 25	118
Espectro 49 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 25.....	119
Espectro 50 – Espectro de IV da monolactama 25.....	119
Espectro 51 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 26.....	120
Espectro 52 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 26.....	120
Espectro 53 – Espectro de IV da monolactama 26.....	121
Espectro 54 – Espectro de RMN ^1H da bilactama 27.....	121
Espectro 55 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da bilactama 27.....	122
Espectro 56 – Espectro de RMN HMQC da bilactama 27	122

Espectro 57 – Espectro de RMN HMBC da bilactama 27	123
Espectro 58 – Espectro de RMN COSY da bilactama 27	123
Espectro 59 – Espectro de massa da bilactama 27	124
Espectro 60 – Espectro de IV da bilactama 27	124
Espectro 61 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 29	125
Espectro 62 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 30	125
Espectro 63 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 31	126
Espectro 64 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do carbamato 31	126
Espectro 65 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 32.....	127
Espectro 66 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 33	127
Espectro 67 – Espectro de RMN ^{13}C do carbamato 33	128
Espectro 68 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 34	128
Espectro 69 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do carbamato 34	129
Espectro 70 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 35	129
Espectro 71 – Espectro de RMN ^1H da carbamato 36	130
Espectro 72 – Espectro de IV do carbamato 36	130
Espectro 73 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 37	131
Espectro 74 – Espectro de RMN ^{13}C do carbamato 37	131
Espectro 75 – Espectro de IV do carbamato 37	132
Espectro 76 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 38.....	132
Espectro 77 – Espectro de RMN ^1H da imina III	133
Espectro 78 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 39.....	133
Espectro 79 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 39.....	134
Espectro 80 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 40.....	134
Espectro 81 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 41.....	135
Espectro 82 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 41	135
Espectro 83 – Espectro de IV da monolactama 41	136
Espectro 84 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 42.....	136
Espectro 85 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 43.....	137
Espectro 86 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 43.....	137
Espectro 87 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 44.....	138
Espectro 88 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 44	138
Espectro 89 – Espectro de RMN ^1H do composto 45	139
Espectro 90 – Espectro de RMN ^1H do composto 46	139

Espectro 91 – Espectro de RMN ^1H do composto 47	140
Espectro 92 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 47	140
Espectro 93 – Espectro de RMN ^1H do composto 48	141
Espectro 94 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 48	141
Espectro 95 – Espectro de IV do composto 48	142
Espectro 96 – Espectro de RMN ^1H do composto 49	142
Espectro 97 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 49	143
Espectro 98 – Espectro de IV do composto 49	143
Espectro 99 – Espectro de RMN ^1H do composto 50	144
Espectro 100 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 50	144
Espectro 101 – Espectro de ^1H do epóxido 51	145
Espectro 102 – Espectro de RMN ^{13}C do epóxido 51	145
Espectro 103 – Espectro de RMN ^1H do composto 52	146
Espectro 104 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 52	146
Espectro 105 – Espectro de RMN ^1H do composto 53	147
Espectro 106 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 53	147
Espectro 107 – Espectro de IV do composto 53	148
Espectro 108 – Espectro de RMN ^1H do composto 54	148
Espectro 109 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 54	149
Espectro 110 – Espectro de RMN ^1H do composto 55	149
Espectro 111 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 55	150
Espectro 112 – Espectro de RMN ^1H do composto 57	150
Espectro 113 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 57	151
Espectro 114 – Espectro de RMN ^1H do composto 58	151
Espectro 115 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 58	152

Abreviaturas e símbolos

AcOEt	Acetato de etilo
Ac₂O	Anidrido acético
Å	Angstrom
B	Bilactama
Cc	Cromatografia em coluna
CCL	Cianocarbonilos acíclicos
ccf	Cromatografia em camada fina
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
COSY	Correlation spectroscopy
D	Dobleto
dd	Dobleto de dobleto
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Dobleto de tripleto
δ	Desvio químico, em ppm
EC	Estruturas cíclicas
EM	Espectrometria de massa
ESI	Electrospray ionization
g	Grama
Hex.	Hexano
HLE	Elastase leucocitária humana
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple-quantum correlation
Hz	Hertz
<i>J</i>_{x,y}	Constante de acoplamento
IV	Infra-vermelho
λ	Comprimento de onda
M	Monolactama

m	Multipleto
M_m	Massa molecular
MMPP	Monoperoxiftalato de magnésio
m/z	Razão massa/carga
PCC	Clorocromato de piridina
P_e	Ponto de ebulição
P_f	Ponto de fusão
PDC	Dicromato de piridina
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
R	Radicais titanoimidoil
R_f	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singuleto
S_N2	Substituição nucleofílica bimolacular
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamonio
TBDMSCl	Cloreto de terc-butildimetilsililo
TBDPSCI	Cloreto de terc-butildifenilsililo
TEA	Trietilamina
THF	tetrahidrofurano
TsCl	Cloreto de tosilo

CAPITULO I

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Química radicalar do monocloreto de titanoceno (Cp_2TiCl)

O cloro-di-(ciclopentadienil)-titânio (Cp_2TiCl) ou monocloreto de titanoceno, descrito por Green e col.¹ como um sólido amarelo esverdeado sensível ao ar, encontra-se na forma de dímero quando está no estado sólido o qual, na presença de solventes dadores de elétrons, se dissocia para dar origem aos seus monômeros (**Figura 1**) que podem ser considerados como radicais metálicos solvatados.

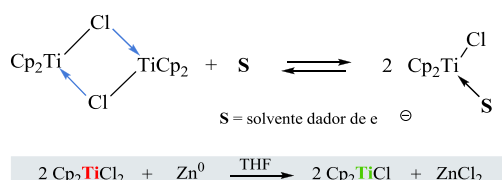


Figura 1 - Formação do monômero de Cp_2TiCl a partir do seu dímero por efeito do solvente

O reagente obtém-se de forma quantitativa por redução com Zn^0 ou Mn^0 a partir do produto comercial, o dicloreto de bis(ciclopentadienil)-titânio (Cp_2TiCl_2), em tetrahydrofurano. A sua formação pode ser seguida pela observação da variação de cor da solução, uma vez que inicialmente, devido à presença de Ti(IV) a solução apresenta uma cor vermelha e posteriormente devido à presença de Ti(III) apresenta uma cor verde azeitona.

Em 1988, W. A. Nugent e T. V. RajanBabu descobriram que esta espécie de Ti(III) promovia a abertura redutiva de epóxidos² e que, em contraste com outros reagentes³ o radical β -metaloxi gerado (**A**) (**Figura 2**), podia ser capturado por olefinas ou ser reduzido ao correspondente anião, dependendo das condições de reação. O mecanismo proposto para estas reações será descrito posteriormente.

¹ Green, M. L. H.; Lucas, C. R.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1972**, 1000-1003

² Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8561-8562

³ a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L.; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237-1286. b) Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 345

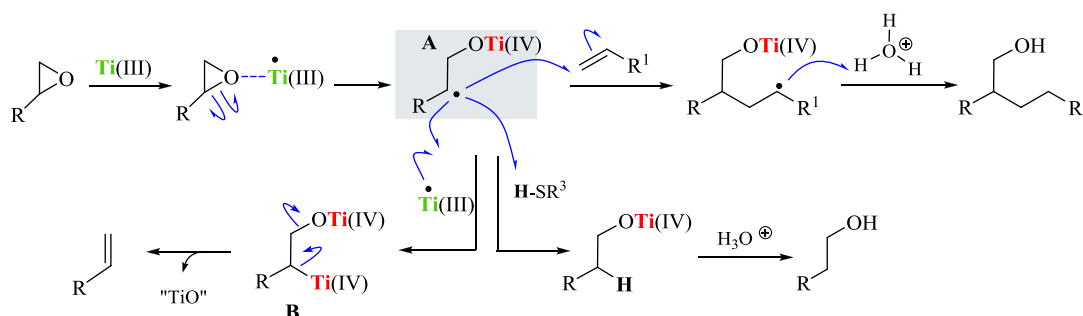


Figura 2 - Mecanismo das reações radiculares de Cp_2TiCl

A reação começa com a formação de um complexo σ entre o oxigênio oxirânico e o Ti(III) paramagnético que liberta energia ao abrir o oxirano. A ruptura homolítica do epóxido é controlada, geralmente, pela estabilidade do radical formado, de tal forma que a abertura do oxirano se dá regioselectivamente, ficando o radical sobre o carbono mais substituído. Este radical **A**, que é o intermediário chave desta reação, pode ser capturado por olefinas para formar novos radicais, captar um hidrogênio a tióis e ao ciclohexadieno ou pode reduzir-se para formar os aniões **B**, os quais por eliminação de óxidos de titânio complexos evoluem até formar alcenos. Esta ultima reação pode ser evitada mantendo baixa a concentração de Cp_2TiCl no seio da reação, o que se consegue adicionando lentamente o reagente de Ti(III) sobre o epóxido.

As primeiras aplicações sintéticas do mecanismo anteriormente descrito foram elaboradas por Nugent e RajanBabu num trabalho posterior.⁴ Mais tarde, A. Gansäuer⁵ conseguiu repetir as reações descritas por estes autores empregando quantidades catalíticas de Ti(III) em vez de utilizar quantidades estequiométricas ou excesso de reagente.

A grande versatilidade da química radicalar do Ti(III) na química orgânica fica demonstrada nas revisões⁶ que se têm vindo a publicar sobre estes compostos. No entanto é necessário assinalar a enorme contribuição do grupo do Professor A.

⁴ RajanBabu, T. V. ; Nugent, W.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986-997

⁵ a) Gansäuer, A., *Synlett* **1998**, 8, 801-809. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H; Pierobon, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12849-12859. c) Gansäuer, A.; pierobon, M.; Bluhm, H.;, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, *37*, 101-103. d) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; *A. Chem. Commun.*, **1998**, 2143-2144

⁶ a) Barrero, A. F.; Quilez del Moral, J.; Sánchez, E.; Arteaga, J. F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, *7*, 1627-1641. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E., *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23. c) Gansäuer, A. e col. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25.

Fernández Mateos na ampliação das aplicações sintéticas descritas para o monocloreto de titanoceno. Este grupo desenvolveu, no Departamento de Química Orgânica da Universidade de Salamanca, a adição dos radicais formados a partir de epóxidos com Cp_2TiCl a grupos carbonilo de aldeídos e cetonas⁷ e á função nitrilo⁸. Num excelente trabalho publicado em 2004, os autores demonstram a versatilidade sintética destas adições radiculares, as quais parecem estar facilitadas por uma pré-complexação da espécie de Ti(III) com o oxigénio carbonílico ou com o azoto do grupo ciano (**Figura 3**).⁹

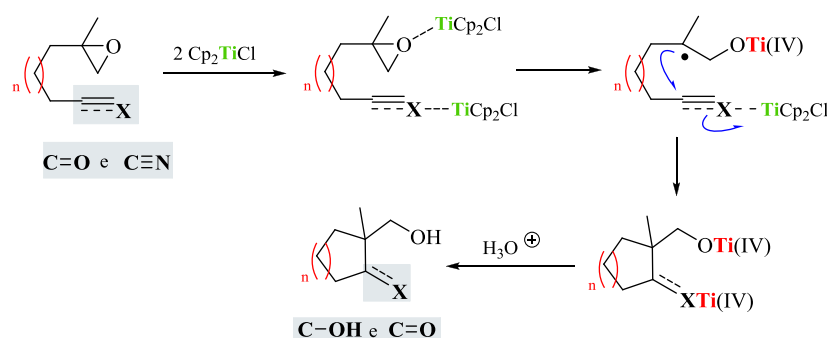


Figura 3 - Mecanismo de adição dos radicais formados a partir de epóxidos com Cp_2TiCl a grupos carbonilo de aldeídos e cetonas e á função nitrilo

⁷ a) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E.; Coca, B. P.; Silvo, A. R.; González, R. R., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607-610. b) Fernández Mateos, A.; Buron, L. M.; Martín de la Nava, E.; Clemente, R. R.; González, R. R., *Synlett* **2004**, *14*, 2553-2557

⁸ Fernández Mateos, A.; Buron, L. M.; Clemente, R. R.; Silvo, R.; González, R. R., *Synlett*, **2004**, *4*, 1011-1014.

⁹ Fernández Mateos, A.; Teijon, P.; Buron, L. M.; Clemente, R. R.; González, R. R., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 99739982.

1.2. Química de β -lactamas

As β -lactamas constituem uma das famílias químicas mais estudadas e que continuam a suscitar um grande interesse na comunidade científica. Estes compostos, utilizados desde o seu descobrimento como antimicrobianos, são reconhecidos desde 1986 como potentes inibidores¹⁰ das proteases de serina de mamíferos¹¹, tais como: a elastase leucocitária humana (HLE)¹², a trombina¹³ ou a protease citomegalovírica humana¹⁴. Mais recentemente, comprovou-se que os compostos β -lactâmicos podem atuar também como reguladores dos níveis de colesterol sérico¹⁵, assim como inibidores do antigénio prostático específico¹⁶, um marcador do cancro da próstata que se utiliza em medicina para diagnóstico e controle da evolução desta doença.

Desde os anos 90 que o grupo de investigação onde este trabalho foi realizado, tem vindo a realizar a síntese de compostos β -lactâmicos mono-, bi- e tricíclicos potencialmente inibidores da HLE¹², enzima responsável por variadas doenças tais como enfisema pulmonar ou artrite reumatóide.

1.2.1. Esqueletos básicos e nomenclatura de β -lactamas

O anel de 2-azetidinona, também designado por anel β -lactâmico, e todos os compostos mono-, bi-, tri- ou tetracíclicos que o contêm agrupam-se de acordo com o nome de compostos β -lactâmicos ou simplesmente de β -lactamas.

Ainda que a nomenclatura sistemática seja a adequada para nomear todos e cada um dos compostos orgânicos, no caso das β -lactamas, os nomes genéricos que foram sendo dados às primeiras moléculas que se isolaram têm tomado força e têm servido para nomear os restantes compostos β -lactâmicos.

Os esqueletos fundamentais e a nomenclatura mais usada para nomear estes compostos estão representados na **Figura 4**.

¹⁰ Wu, G.; Tornos, W., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6412-6414

¹¹ a) Pratt, R.F em β -Lactamase Inhibition in the Chemistry of β -Lactams, 1992. b) Mascaretti, O. A. e col. *Curr. Med. Chem.*, **1995**, 1, 441.

¹² Doherty, J. B. e col. *Nature* **1986**, 322, 192-194

¹³ Han, W. T. e col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 365

¹⁴ Borthwick, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 365-370

¹⁵ Vaccaro, W. D. e col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 35-40

¹⁶ Adlington, R. M. e col. *Bioorg. Chem. Med. Lett.*, **1997**, 7, 1689

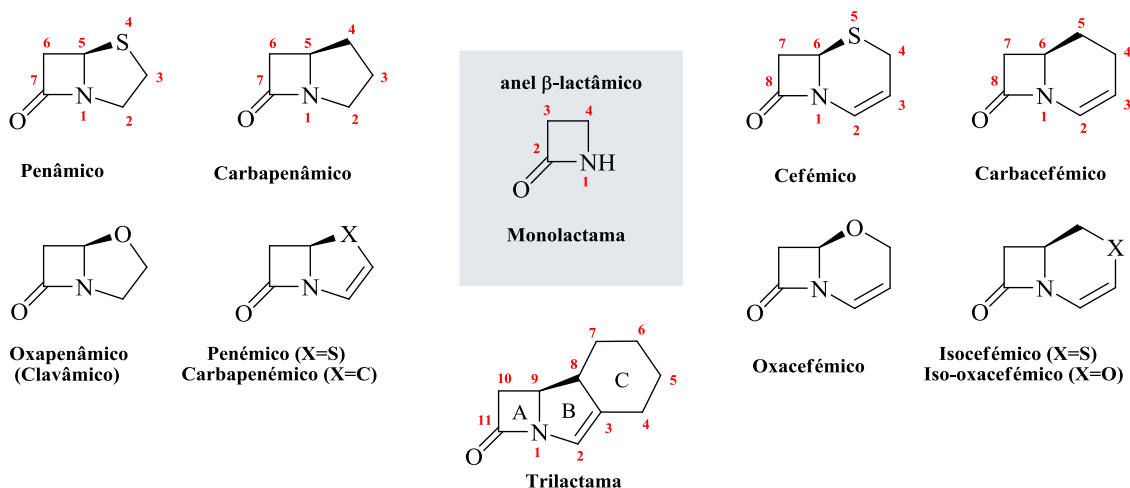


Figura 4 - Esqueletos fundamentais e a nomenclatura mais usada para nomear compostos β -lactâmicos

Aos compostos β -lactâmicos monocíclicos denomina-se monolactamas e as β -lactamas bicíclicas recebem os seguintes nomes:

- Quando o segundo anel é de cinco membros, por analogia com a penicilina, denominam-se de: penâmicos, com enxofre; oxapenâmicos ou clavâmicos se contêm oxigênio; carbapenâmicos se o segundo anel é carbocíclico e carbapenêmicos quando o segundo anel é carbonado e insaturado.
- Se o segundo anel é de seis membros, por analogia com a cefalosporina, denominam-se: cefêmicos e iso-cefêmicos, com enxofre; oxacefêmicos e iso-oxacefêmicos, com oxigênio e carbacefêmicos se não têm heteroátomos no segundo anel.

1.2.2. Estratégias Sintéticas para obtenção de β -lactamas

O primeiro membro da família das β -lactamas foi sintetizado por Staudinger em 1907¹⁷, no entanto o grande desenvolvimento da síntese de antibióticos β -lactâmicos teve lugar durante a década de 80, devido fundamentalmente ao descobrimento, no final dos anos 70, de três importantes compostos β -lactâmicos naturais, o ácido clavulânico¹⁸, a nocardicina A¹⁹ e a tienamicina²⁰ (**Figura 5**). A descoberta destes três compostos alterou completamente a conceção existente sobre a relação estrutura-actividade antimicrobiana dos compostos β -lactâmicos.

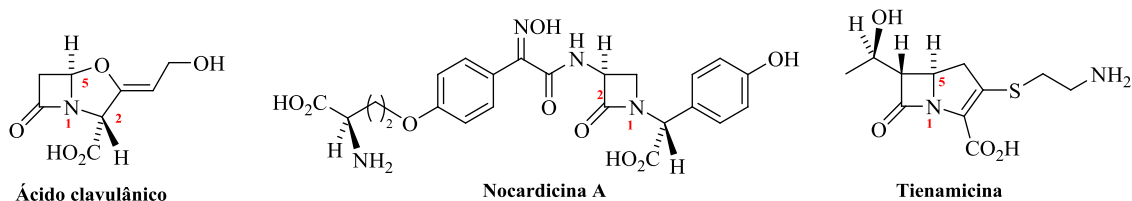


Figura 5 - Estruturas do ácido clavulânico, nocardicina A e tienamicina

1.2.2.1. Reação de Staudinger

A reação de Staudinger foi descrita pela primeira vez em 1907, por Staudinger e seus colaboradores. Nesse trabalho os autores descrevem que fazendo reagir o difenilceteno com benzilidenoanilina, benzaldeído e ciclopentadieno, tendo-se obtido os cicloaductos [2+2] **a-c** respectivamente (**Figura 6**)¹⁷. Esta reação marcou não só o início da química da cicloadição como também da síntese de β -lactamas.²¹

¹⁷ Staudinger, H., *Liebigs. Ann. Chem.*, **1907**, 51, 356

¹⁸ Eglington, A. J., *J. Chem. Commun.*, **1978**, 469

¹⁹ a) Nishida, M. e col., *J. Antibiot.*, **1977**, 30, 917. b) Sykes, R. B. e col., *Nature*, **1981**, 291, 489-491.

²⁰ Kahan, J. S. e col., *J. Antibiot.*, **1979**, 32, 1.

²¹ Fu, N.; Tidewell, T., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10465-10496

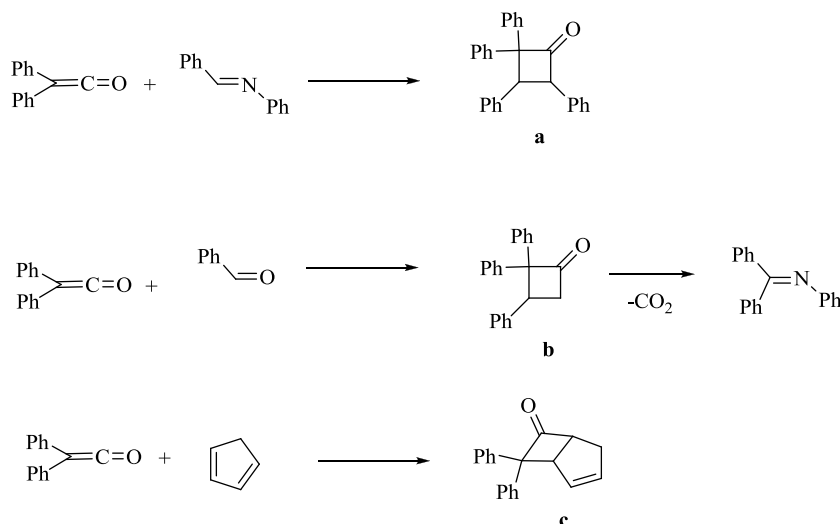


Figura 6 – Reações de cicloadição [2+2] do difenilceteno¹⁷

Esta reação ocorre num único passo, que envolve o ataque nucleofílico de uma imina a um ceteno, originando um intermediário zwitteriônico, que por subsequente encerramento do anel, origina a β -lactama. A estereoselectividade *cis* e *trans* da reação é resultado da competição entre a ciclização direta do anel e a isomerização do intermediário zwitteriônico que se forma. Deste modo, a reação poderá originar os produtos *cis* e *trans* ou a mistura de ambos, sendo o controle da estereoselectividade da reação o seu principal problema.^{22 23}

Desde a última década têm-se vindo a desenvolver diversos estudos com o objetivo de realizar um controlo efetivo da estereoselectividade *cis* e *trans* dos produtos formados. Muitos destes estudos evidenciam que o controlo da estereoquímica da formação de β -lactamas é fortemente dependente da temperatura e da ordem de adição dos reagentes. Em geral, quando o cloreto de acilo é adicionado lentamente (preferencialmente a baixa temperatura) sobre uma solução que contem a imina e a amina terciária, forma-se maioritariamente ou exclusivamente a cicloaducto *cis*. Por outro lado, quando uma base terciária, normalmente a TEA, é adicionada sobre a solução que contem a imina e o cloreto de acilo, obtêm-se misturas variáveis dos cicloaductos *cis* e *trans*, obtendo-se no entanto maioritariamente a *trans*-2-azetidiona.²²

²² a) Bose, A. K.; Anjaneyvhi, B.; Bhattacharaya, S. K.; Manhas, M. S., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 4769-4776. b) Wells, J.; Lee, R. E.; *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1477. c) Nelson, D. A.; *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1447. d) Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5869-8464

²³ Barbaro, G. Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8480-8488

INTRODUÇÃO

O estudo realizado por Lynch²⁴ e seus colaboradores torna claro que quando o cloreto de acilo **I** é adicionado sobre a solução que contem a imina **III** e a TEA, forma-se o correspondente ceteno **II** (**Figura 7**). Nestas condições, a imina **III** reage com o ceteno **II**, dando origem ao intermediário zwitterionico **IV**. O encerramento electrocíclico conrotatório do anel neste intermediário conduz á correspondente β -lactama **V'-Va**. Este mecanismo evidencia a formação preferencial da *cis*-2-azetidinona quando a ordem de adição dos reagentes é a mencionada anteriormente.

Por outro lado, estudos realizados por Sordo²⁵ e seus colaboradores, mostram que os efeitos torquoeletrônicos presentes na estrutura zwitteriônica são a base do controlo estereoquímico da reação. No entanto, existem ainda estudos que referem que na ausência de base, a imina **III** pode reagir diretamente com o cloreto de acilo **I** para formar o aducto **VI**. A captura do protão pela amina terciária leva á formação do enolato **VIII**, que consequentemente pode levar á formação do cicloaductos **Va** via reacção S_N2 intramolecular. A adição nucleofílica do cloreto de acilo pode ainda levar á formação da amida **VII** (**Figura 7**).^{22d}

²⁴ Lynch, J.; Riseman, S.; Laswell, W.; Volante, R.; Smith, G.; Shinkai, I.; Tschan, D., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3792-3796

²⁵ López, R.; Sordo, T.; Gonzalez, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7036-7037

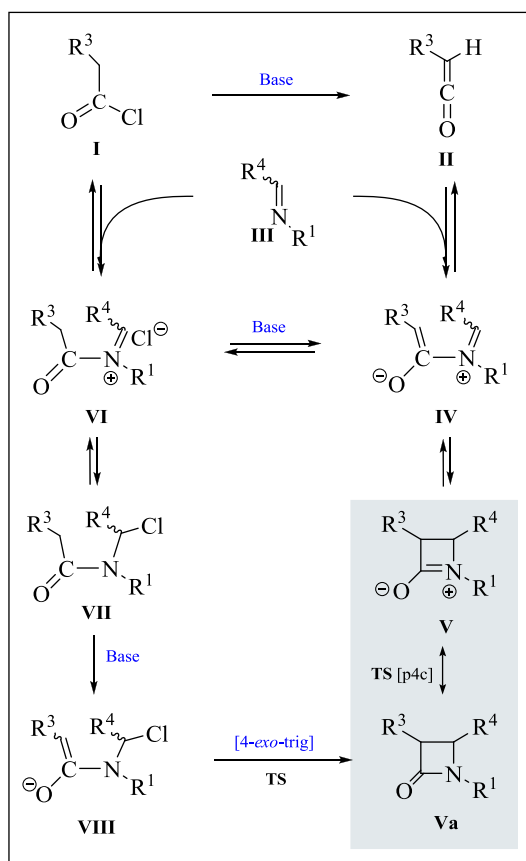


Figura 7 – Mecanismo de reação de Staudinger ^{22d}

Dos muitos trabalhos descritos na bibliografia sobre a versão assimétrica da reação de Staudinger, deduz-se que os melhores excessos diastereoisoméricos foram conseguidos a partir dos cloretos de ácidos e aldeídos quirais e os piores com aminas opticamente puras.

As estratégias sintéticas para a preparação de compostos β -lactâmicos bi- e policíclicos são muito variadas e diversas, no entanto, todas têm em comum a formação de uma monolactama convenientemente funcionalizada (**M**) e com a estereoquímica apropriada nos centros C-3 e C-4 (**M1**), a partir da qual se acede, por manipulações químicas dos substituintes R^1 e R^4 , à maioria dos sistemas policíclicos **P** (**Figura 6**).

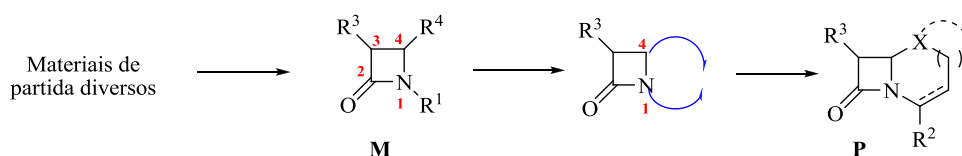


Figura 8 - Esquema geral de formação de lactamas bi- e policíclicas

INTRODUÇÃO

Entre as muitas aproximações descritas para a formação do anel β -lactâmico²⁶, neste grupo desenvolveu-se uma versão assimétrica da reação de Staudinger, utilizando a D-glucosamina²⁷ como indutor da quiralidade e dador do grupo azo do anel β -lactâmico. Muitas das monolactamas **M1** (Figura 7) assim obtidas foram testadas como potenciais inibidores da HLE. Os resultados obtidos nos referidos testes de atividade biológica levaram a que se desenhasssem novos compostos β -lactâmicos bicíclicos que mantiveram na sua estrutura os resíduos do açúcar Sg.

Com este objetivo, as monolactamas **M1** foram transformadas nos carbapenémicos **P1**²⁸ aplicando a química radicalar do hidreto de tributilestanho e a partir destes últimos, por descarboxilação radicalar de Barton, obtiveram-se os compostos 1-metilcarbapenémicos **P2**.²⁹

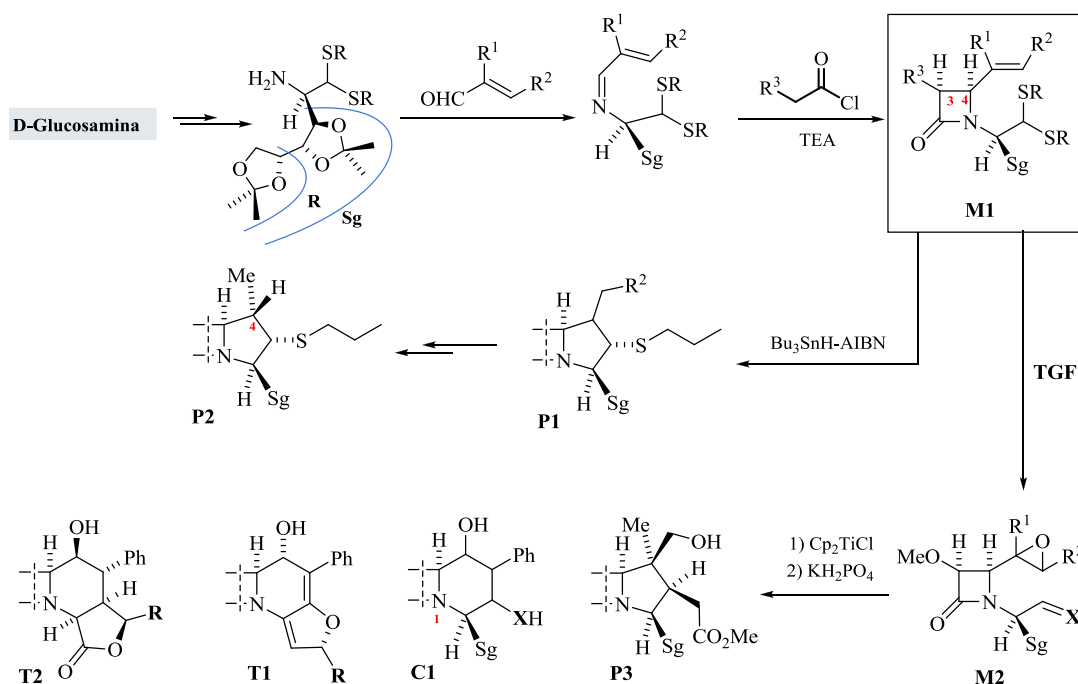


Figura 9 - Formação das β -lactamas **P1** e **P2** através de Bu₃SnH-AIBN e das β -lactamas **T2**, **T1**, **C1** e **P3** por Cp₂TiCl

²⁶ Para revisões sobre síntese de 2-azetidinonas: a) Thomas, R. C. em *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G. e col., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, págs. 533-725. b) Ternansky, R. J. e col. em *The Organic Chemistry of β -Lactams: Novel Methods for the Construction of the β -Lactam Ring*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, págs. 257-293. c) Singh, G. S., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7631-7649

²⁷ a) D. H. R. Barton, A. Gateau-Olesker, J. Anaya-Mateos, J. Cléophax, S. D. Gero, A. Chiaroni, C. Riche. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3221. b) J. Anaya, S. D. Gero, M. Grande, J. I. M. Hernando, N. M. Laso. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 837

²⁸ a) Anaya, J.; Barton, D.; Gero, S.; Grande, M.; Martin, M.; tachdijian, C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 867-869. b) Anaya, J.; Barton, D.; Gero, S.; Grande, M.; Hernando, J.; Laso, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 609-624

²⁹ Anaya, J.; Barton, D.; M.; Caballero, C.; Gero, S.; Grande, M.; N.; Laso, N.; Hernando, M., *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, 5, 2137-2140

A formação dos sistemas bicíclicos de seis membros, com o resíduo de glucose Sg nas suas estruturas, foi inicialmente conseguida por via iónica, obtendo-se as β -lactamas cíclicas pretendidas, embora com baixos rendimentos³⁰.

As dificuldades encontradas na síntese de β -lactamas por via iónica, relacionadas na maioria dos casos com a alta funcionalização dos substratos, levaram a que se utilizasse a química radicalar do Cp_2TiCl ³¹ como uma via curta e eficiente para a formação de β -lactamas policíclicas. Esta metodologia, que se aplicou pela primeira vez na preparação de compostos β -lactâmicos³² permitiu preparar as carbapenamicinas (**P3**), cefamicinas (**C1**) e trilactamas (**T1** e **T2**) com rendimentos bastante aceitáveis.

Mais recentemente, tem-se aplicado a metodologia radicalar do monocloreto de titanoceno a epoxinitrilolactamas racémicas³³ precursoras de radicais benzílicos, alquílicos terciários e homobenzílicos terciários. Foram também preparados novos compostos β -lactâmicos bicíclicos com o segundo anel de 5, 6 e 7 ligações³⁴, assim como os derivados benzocarpacefémicos **T3** e homobenzocarpacefémicos **T4** (**Figura 8**)³⁵.

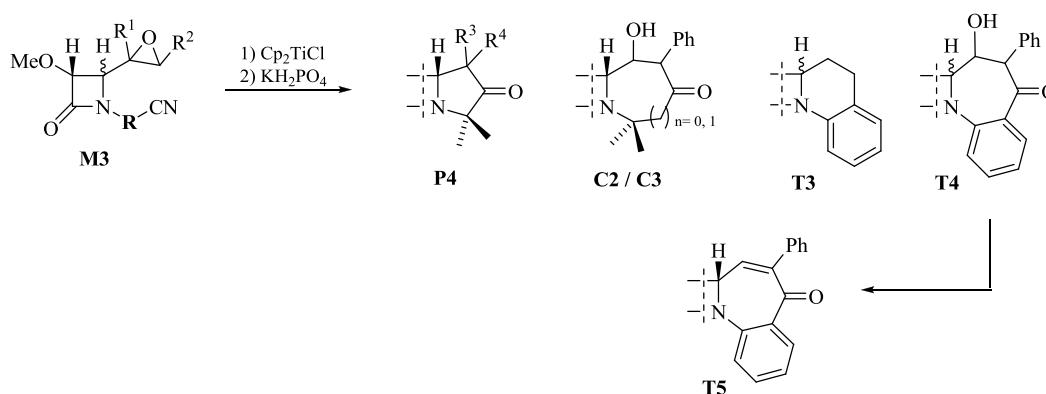


Figura 10 - Preparação das β -lactamas **P4**, **C2/C3**, **T3**, **T4** e **T5** a partir do epoxinitrilo **M3**

³⁰ a) Hernando, J.; Laso, N.; Anaya, J.; Gero, S. D.; Grande, M., *Synlett*, **1997**, 281-282. b) Ruano, G.; Anaya, J.; Grande, M., *Synlett*, **1999**, 1441-1443.

³¹ a) Nugent, W. A.; RajanBabu, T.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 986-997. b) Fernández-Mateos, A.; Martín de la Nava, E. M.; Pascual-Coca, G.; Ramos-Silvo, A.; Rubio-González R., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 607. c) Gansäuer, A.T.; Lauterbach, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2003**, *42*, 3687. d) Jana, S.; Guin, S.; Roy, C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1155-1157.

³² a) Ruano, G.; Grande, M.; Anaya J., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8243-8246. b) Anaya J.; Fernández-Mateos, A.; Grande, M.; Martiáñez, J.; Ruano, G.; Rubio-González, R., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 241-248. c) Ruano, G.; Martiáñez, J.; Grande, M.; Anaya, J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2024-2027.

³³ Monleón, L.; *Tese de Doutoramento*. Faculdade de Ciências Químicas, Universidade de Salamanca, 2010

³⁴ Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3017-3025

³⁵ Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J., *Synlett*, **2007**, *8*, 1243-1246

INTRODUÇÃO

No que diz respeito á atividade biológica, foi interessante comprovar que a *cis*-trilactama **T5** obtida por desidratação de **T4** comporta-se como um inibidor seletivo do enzima HLE.³⁶

³⁶ Carreras, H., *Trabalho de licenciatura da* Faculdade de Biologia, Universidade de Salamanca, 2010

CAPITULO II

PLANO DE TRABALHO

2. Plano de trabalho

2.1. Antecedentes

Como já foi dito na introdução, o grupo de investigação onde este trabalho foi desenvolvido tem vindo a utilizar a química radicalar do monocloreto de titanoceno (Cp_2TiCl) para a transformação das epoximonolactamas **M** (**Figura 11**) em compostos β -lactâmicos bicíclicos (carbapenâmicos **B1** e carbacefâmicos **B2**) e tricíclicos (trilactamas **T**). Neste trabalho irá usar-se as seguintes designações: **M** para monolactamas, **B** para bilactama, **T** para trilactamas e **R** para radicais.

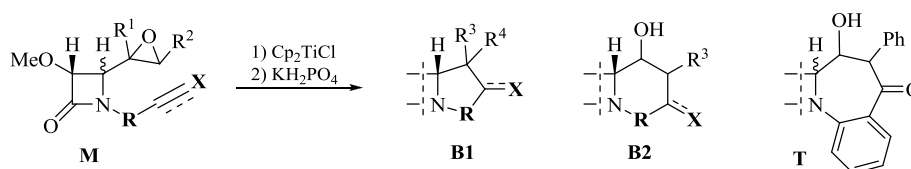


Figura 11 – Formação dos compostos carbapenâmicos B1, carbacefâmicos B2 e trilactamas T a partir da epoximonolactama M

A utilização desta metodologia não resulta contudo na transformação das monolactamas **M1** nas trilactamas **T1**, tendo-se observado que por reação com Cp_2TiCl os nitrilos **M2** e **M4** conduziam aos aldeídos **M3** e **M5**, respetivamente (**Figura 12**).³⁷

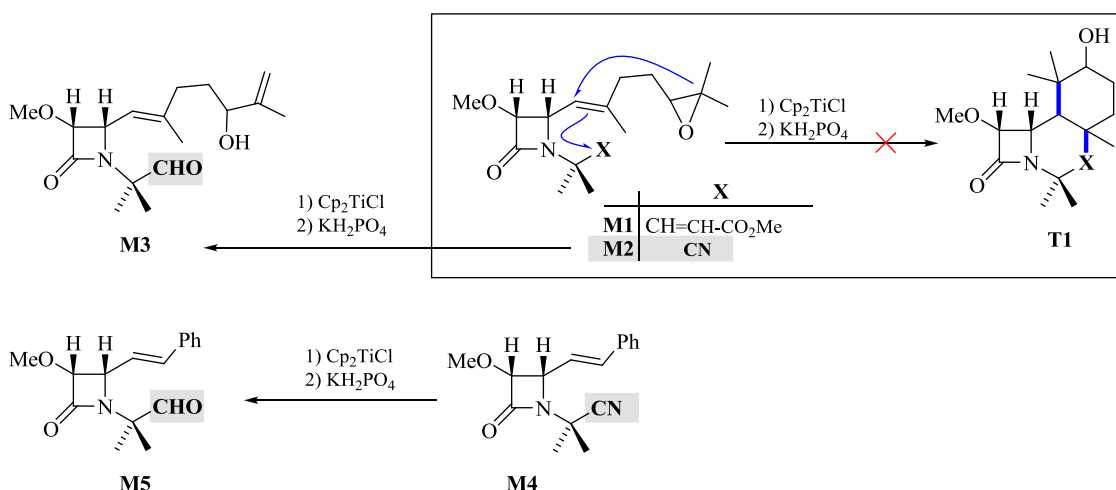


Figura 12 – Formação dos aldeídos M3 e M5 por transformação dos nitrilos M2 e M4 com Cp_2TiCl

³⁷Monleón L. M.; Grande, M.; Anaya, J., *Synlett.*, **2010**, 1027-1230

A surpreendente formação dos aldeídos **M3** e **M5** a partir dos correspondentes nitrilos **M2** e **M4** parece justificar-se pela redução do radical **R**, que poderia formar-se por ruptura homolítica da tripla ligação $C\equiv N$, processo facilitado se a espécie de $Ti(III)$ formar uma complexação cíclica com as funções nitrilo e carbonilo (estrutura **A**, **Figura 13**).³²

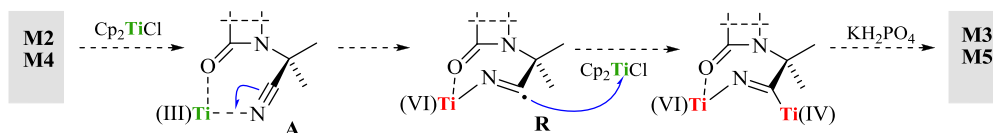


Figura 13 - Formação dos aldeídos **M3** e **M5** a partir dos correspondentes aldeídos **M2** e **M4**

Com o objetivo de capturar os possíveis radicais **R**, este grupo de trabalho levou a cabo reações com Cp_2TiCl de diferentes monolactamas com as funções nitrilo e carbonilo na sua estrutura (**Figura 14**).

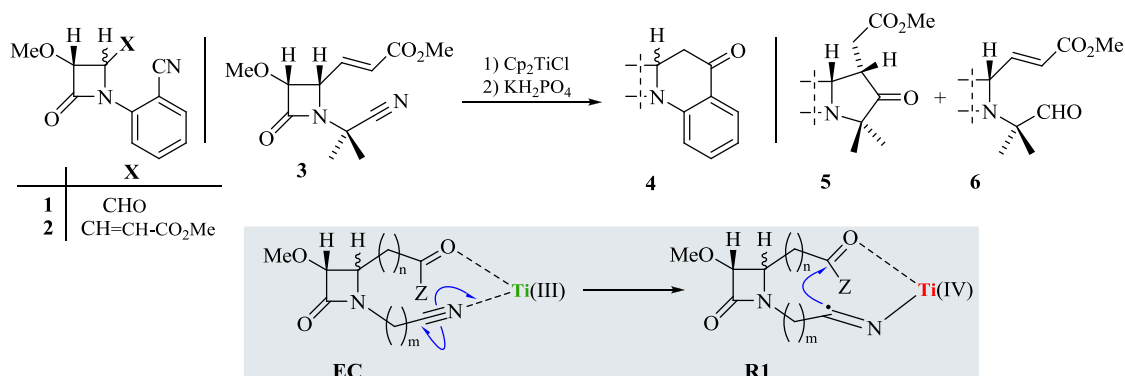


Figura 14 - Reações com Cp_2TiCl de diferentes monolactamas com funções nitrilo e carbonilo

A formação da trilactama **4** e do composto carbapenâmico **5** parece corroborar que a formação e captura dos radicais titanoimidoil **R1** gerados a partir de nitrilos com Cp_2TiCl é possível, se existir uma pré-complexação cíclica efetiva entre o $Ti(III)$ e as funções nitrilo e carbonilo (**EC**).

A falta de reatividade observada para os 3,4-*cis* e 3,4-*trans*-cianoésteres **2** pode dever-se, possivelmente, ao fato de uma estrutura cíclica com mais de 10 ligações não ser efetiva para assistir a ruptura homolítica da tripla ligação $C\equiv N$.

2.2. Objetivos

Com o intuito de conhecer os requerimentos estruturais necessários para conseguir uma pré-complexação cíclica entre a espécie de Ti(III) e as funções nitrilo e carbonilo capazes de romper homoliticamente a ligação $C\equiv N$, neste trabalho propusemo-nos atingir os seguintes objetivos:

Objetivo 1

O primeiro objetivo deste trabalho consistiu no estudo do comportamento da monolactama **7** frente a Cp_2TiCl . Esta monolactama é um isômero constitucional do composto **3** e por analogia seria de esperar que conduzisse ao composto carbapenâmico **B4** ou ao aldeído **M8** (Figura 15).

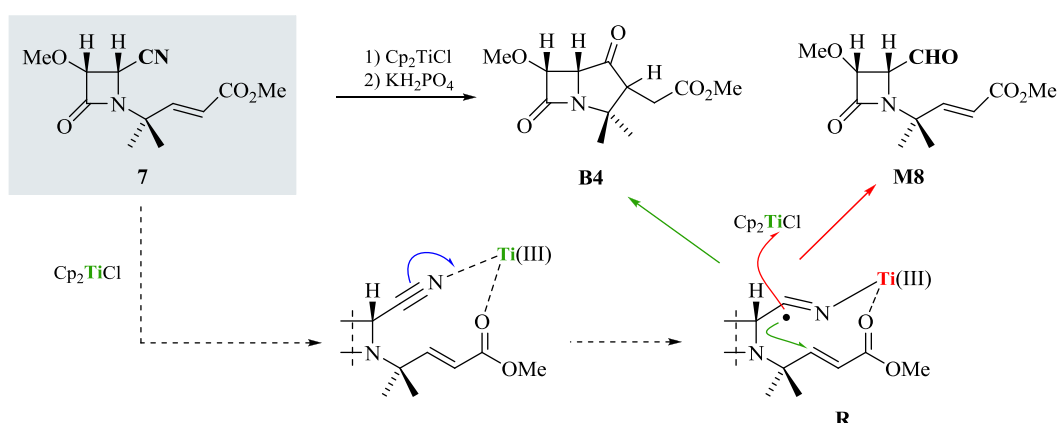


Figura 15 - Reação da monolactama **7** com Cp_2TiCl e possível obtenção dos compostos **B4** e **M8**

Objetivo 2

O segundo objetivo deste trabalho consistiu em estudar as reações de diferentes cianocarbonilos acíclicos (CCL) com Cp_2TiCl (Figura 16), de modo a identificar as estruturas cíclicas (EC) efetivas na formação dos radicais titanoimidoil **R1**. Estes radicais **R1**, dependendo da funcionalização da molécula em causa, podem reduzir-se com um excesso de Ti(III) (a) assim como adicionar-se intra (b) ou intermolecularmente (c) a funções carbonilo.

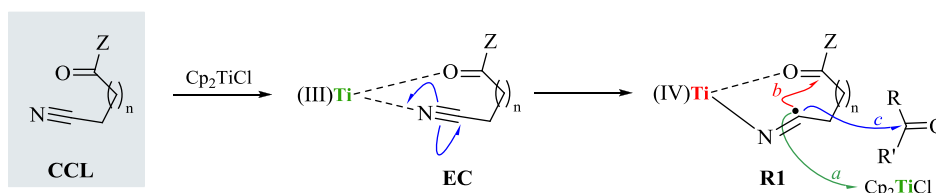


Figura 16 - Formação do radical titanoimidoil R1 e reação por redução (a) ou adição intra (b) ou intermolecular (c) a funções carbonilo

2.3. Metodologias

2.3.1. Compostos β -lactâmicos

Os compostos β -lactâmicos monocíclicos **M** presentes neste trabalho serão preparados a partir das *cis*-2-azetidinonas 1,3,4 trissubstituídas **A**, sintetizadas por reação de Staudinger e mediante reações químicas simples dos substituintes em N-1 e C-4 do anel β -lactâmico (**Figura 17**).

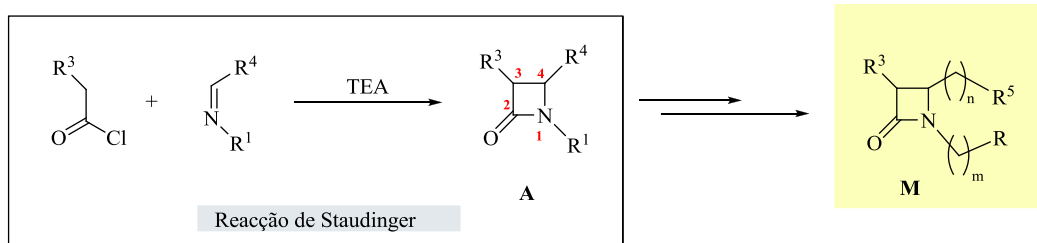


Figura 17 – Formação de β -lactamas por reação de Staudinger

2.3.2. Cianocarbonilos acíclicos

A preparação dos compostos acíclicos presentes neste trabalho será levada a cabo por transformações químicas simples dos grupos funcionais presentes nos produtos de partida.

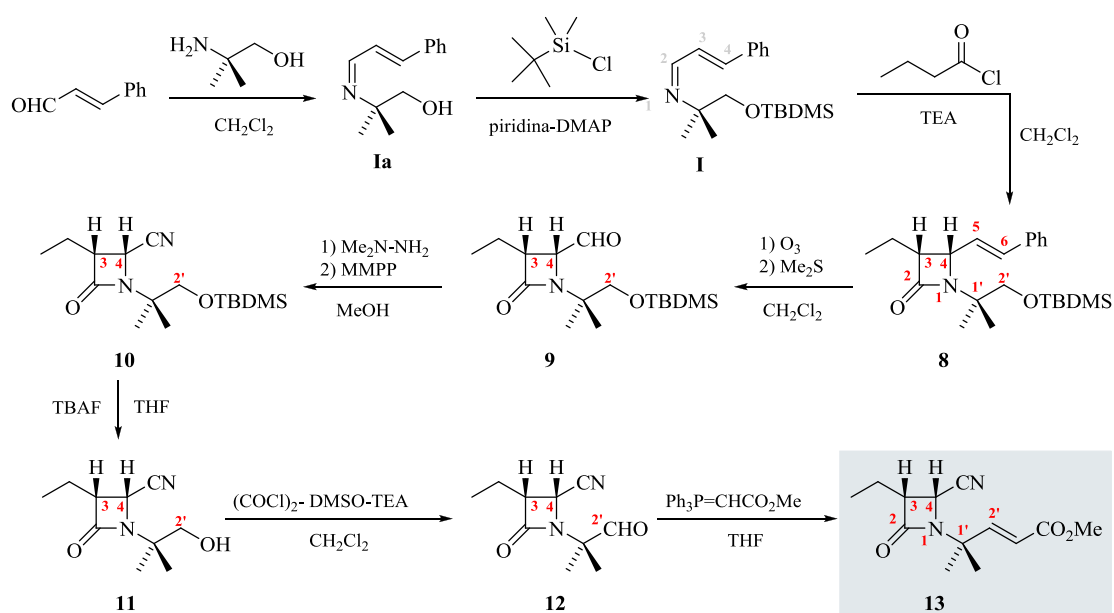
CAPITULO III

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

3. Apresentação e discussão de resultados

3.1. Síntese e reatividade do cianoéster 13

A preparação do cianoéster **13** (**Esquema 4**) foi levada a cabo de acordo com a seguinte sequência sintética:



Esquema 4 - Síntese do cianoéster 13

A condensação do aldeído cinâmico com o 2,2-dimetilaminoetanol levou, em 3 horas, à obtenção da imina **Ia**, um composto sólido que foi posteriormente sililado por tratamento com cloreto de *terc*-butildimetilsililo num sistema piridina-dimetilaminopiridina. A reação entre a imina **I** e o cloreto de butanoílo na presença de trietilamina permitiu obter, em 20 horas, um produto reacional bruto, que no espectro de RMN ^1H não apresentava o sinal duplete característico do próton H-2 a $\delta=8,10$ ppm, presente no espectro da imina de partida. A purificação por cromatografia em coluna sobre sílica-gel da mistura reacional obtida permitiu isolar a monolactama **8**, cromatograficamente pura.

A transformação da monolactama **8** no cianoéster **13** foi levada a cabo mediante as seguintes etapas: ozonólise, formação da hidrazona do aldeído **9** e oxidação com MMPP, hidrólise do derivado silílico **10**, oxidação de Swern e reação de Wittig do

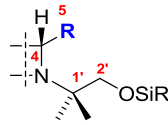
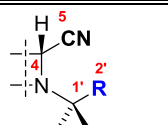
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

aldeído **12**. É necessário referir que os rendimentos indicados na parte experimental para as monolactamas **11** (60%) e **13** (43%) foram calculados a partir das massas obtidas para os compostos já isolados por cromatografia em coluna.

A determinação estrutural dos compostos apresentados no **Esquema 4** foi levada a cabo por métodos espectroscópicos de IV e RMN e por espectrometria de massa.

O sinal mais característico que nos permitiu antever a estrutura proposta para o composto **8** foi a banda de absorção em IV a $\nu=1745\text{ cm}^{-1}$ característica de um anel β -lactâmico ($\nu \geq 1740\text{ cm}^{-1}$) e que é corroborada pelo espectro de RMN ^{13}C com o sinal característico de um carbonilo a $\delta=170,6\text{ ppm}$. Os sinais presentes no espectro de RMN ^1H estão de acordo com a estrutura proposta para este composto e a configuração relativa entre os substituintes do anel de 2-azetidinona foi determinada a partir do valor das constantes de acoplamento entre os hidrogénios H-3 e H-4, que é de 5,8 Hz, valor que indica a presença de uma disposição *cis* entre ambos os prótons ($J_{3,4} \geq 2,0$).³⁸

Tabela 1 - Propriedades físicas das monolactamas **8–13**.^a

	Comp.	R _f (Hex./AcOEt)	IV, cm ⁻¹		RMN (J, Hz)		
			CON	CN	H-4	H-5	H-2'
	CH=CHPh	8	0,42 (9:1)	1745	4,40 <i>dd</i> (5,8, 8,6)	6,20 <i>dd</i> (8,6, 16,0)	3,55 <i>d</i> / 3,70 <i>d</i> (9,8) / (9,8)
	CHO	9	0,30 (8:2)	1754	4,14 <i>dd</i> (5,6, 7,0)	9,74 <i>d</i> (7,0)	3,54 <i>d</i> / 3,66 <i>d</i> (10,5) / (10,5)
	CN	10	0,45 (8:2)	1761 2241	4,40 <i>d</i> (5,4)		3,55 <i>d</i> / 3,72 <i>d</i> (10,2) / (10,2)
	CH ₂ OH	11	0,30 (1:1)	1761 2248	4,33 <i>d</i> (5,3)		3,60 <i>d</i> / 3,64 <i>d</i> (13,2) / (13,2)
	CHO	12	0,36 (8:2)	1774 2248	4,45 <i>d</i> (5,3)		9,46 <i>s</i>
	CH=CHCO ₂ M e	13	0,42 (7:3)	1767 2235	4,28 <i>d</i> (5,4)		5,89 <i>d</i> (15,8)

^a Em RMN ^1H foram selecionados os prótons H-4, H-5 e H-2' porque permitem observar a configuração relativa do anel β -lactâmico (H-4) e as transformações realizadas (H-5 e H-2).

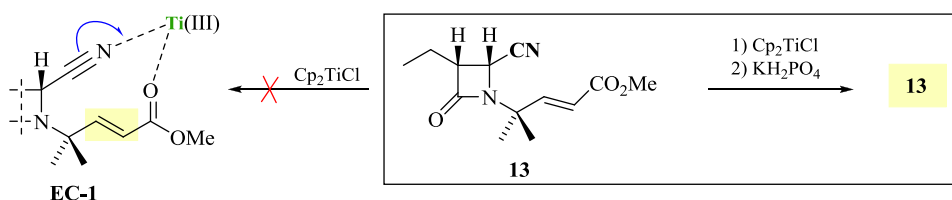
Na **Tabela 1** também se encontram os sinais mais característicos dos compostos representados no **Esquema 4** e pode observar-se que em todos eles se mantem a constante de acoplamento 3,4-*cis* entre os substituintes do anel β -lactâmico ($J_{3,4} \geq 5,4$

³⁸ Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S.; Manhas, M. S., *Synlett.*, **1967**, 23, 4769-4776

Hz), aumentando o seu valor ligeiramente quando o substituinte em C-4 é o grupo estirilo.

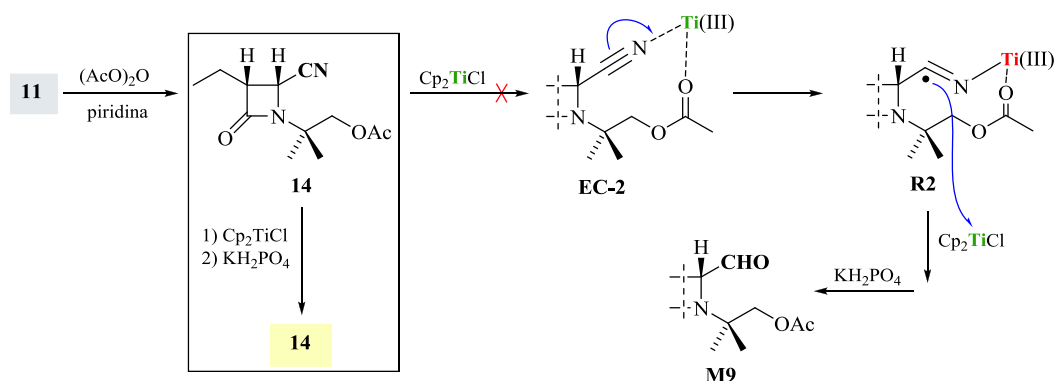
3.1.1. Reações do cianoéster **13** com Cp_2TiCl

Por adição lenta de uma solução do cianoéster **13** em THF sobre uma solução do reagente de Ti(III) em THF (adição inversa), seguida de agitação durante 20 horas da solução esverdeada e posterior adição de uma solução aquosa de KH_2PO_4 , apenas se recuperou o material de partida inalterado (**Esquema 5**). Obteve-se os mesmos resultados quando a reação foi levada a cabo por adição direta, ou seja, adicionando a solução esverdeada de Cp_2TiCl sobre a solução do composto **13**.



Esquema 5 – Reatividade do cianoéster frente a Cp_2TiCl

Inicialmente pensou-se que a falta de reatividade observada para o cianoéster **13** poderia ser justificada pela geometria (*E*) da dupla ligação, a qual pode impedir a formação de uma pré-complexação cíclica **EC-1**, necessária para a formação dos radicais titanoimidoílo. Assim, com o intuito de esclarecer o efeito negativo da dupla ligação neste resultado, decidiu-se investigar o comportamento do composto **14** (**Esquema 6**), que foi preparado por acetilação da hidroximonolactama **11**.

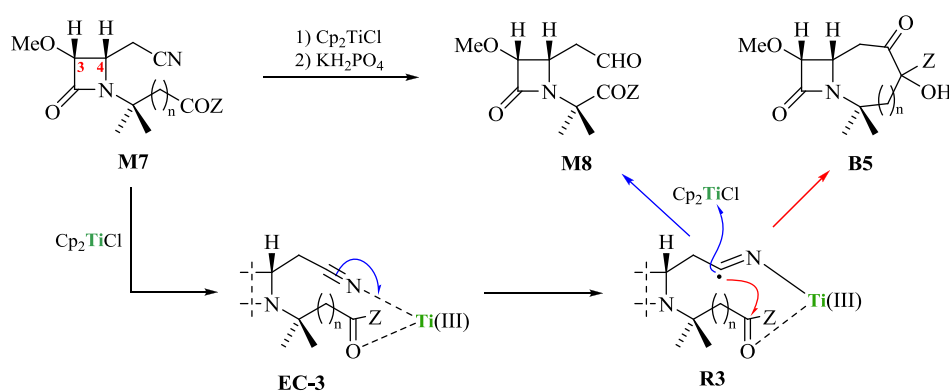


Esquema 6 – Reatividade da cianolactama **14** frente a Cp_2TiCl

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

No entanto, o composto **14** também se mostrou inativo frente a Cp_2TiCl pelo que, este composto também não deve ter formado a pré-complexação cíclica **EC-2** conducente aos radicais **R2**, os quais dariam por redução com a espécie Ti(III) e posterior hidrólise ácida o aldeído **M9**, já que os ésteres são maus aceitadores de radicais.⁹

Os resultados negativos obtidos com os cianoésteres **13** e **14** sugeriram que independentemente do substituinte em C-3 do anel β -lactâmico, a disposição espacial do grupo nitrilo na posição C-4 não permite a formação de uma estrutura cíclica entre esta função com a espécie de Ti(III) e os carbonilos sobre a cadeia em N-1 do anel de 2-azetidinona. Deste modo, com o objetivo de comprovar a hipótese anterior, decidimos investigar o comportamento dos cianocarbonilos **M7** com o grupo cianometilo na posição C-4 do anel β -lactâmico (**Esquema 7**).

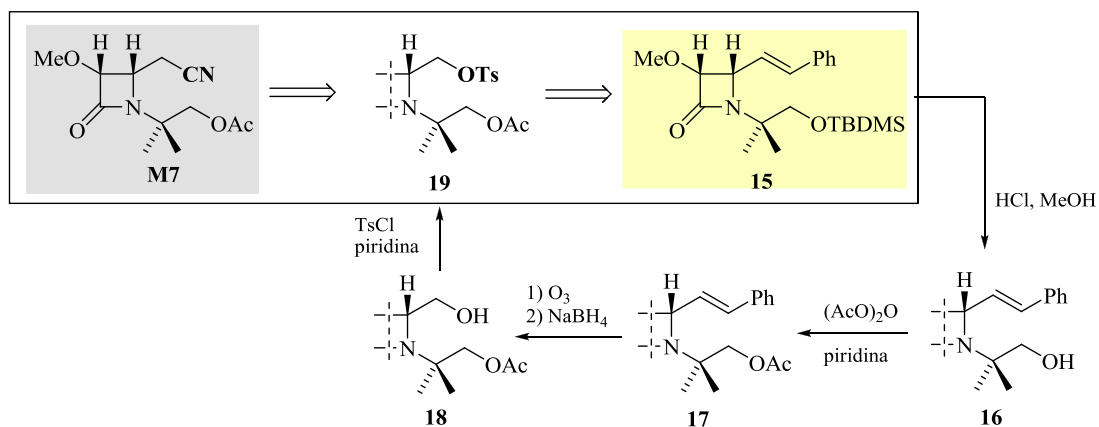


Esquema 7 – Reatividade da monolactama **M7** frente a Cp_2TiCl

As possibilidades de rotação da ligação C-4/C-5 nas monolactamas **M7** poderão permitir a formação das estruturas cíclicas **EC-3** que formariam os radicais titanoimidoílo **R3**, capazes de formar os aldeídos **M8** por redução com o reagente de Ti(III) ou mediante a adição ao carbonila até os compostos bicíclicos **B5**.

3.2. Preparação dos cianocarbonilos **M7** e do cianoaldeído **26**

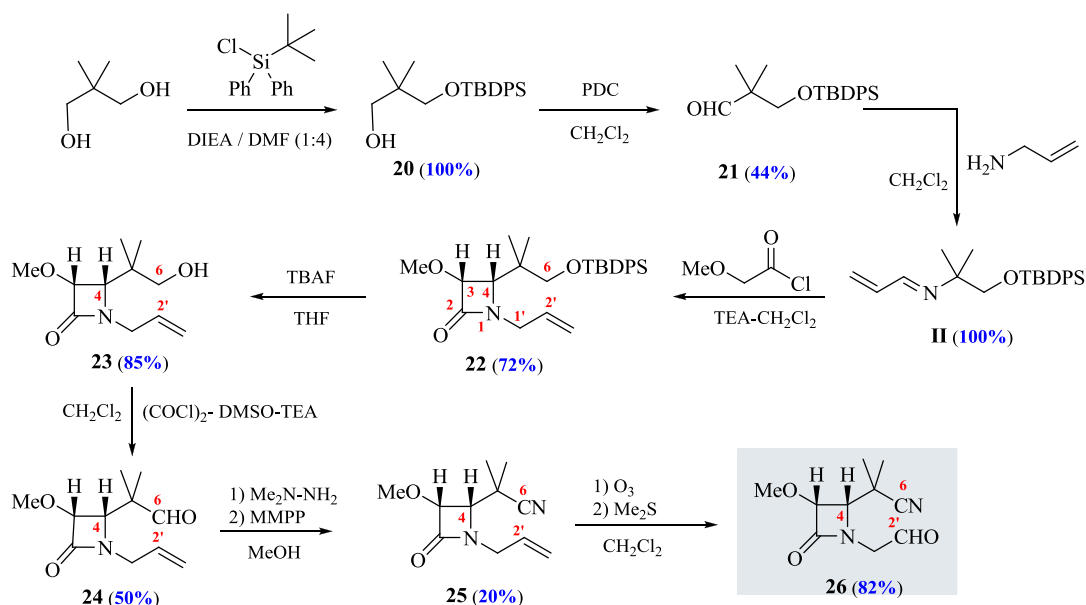
Inicialmente pensou-se preparar o cianoaldeído **M7a** e o cianoéster **M7b** (**Esquema 8**) a partir da monolactama **15**, previamente preparada na equipa do Professor Manuel Grande³⁵, de acordo com a seguinte sequência sintética: hidrólise do grupo sililo, acetilação, ozonólise redutiva, formação do tosilato e substituição com ião cianeto. Conseguiu-se preparar com rendimentos aceitáveis o tosilado **19**, no entanto, todos os esforços realizados para conseguir a substituição do grupo tosilo com cianetos alcalinos resultaram negativos. Na maioria dos casos observou-se a formação de misturas complexas que por observação dos seus espectros de IV permitiam supor que teria ocorrido a abertura do anel β -lactâmico.



Esquema 8 - Síntese da monolactama **19** a partir da monolactama **M7**

Os resultados negativos obtidos na preparação das cianolactamas **M7** levaram a tentar preparar o cianoaldeído **24** (**Esquema 9**) a partir do 2,2-dimetilpropanodiol.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS



Esquema 9 – Síntese da monolactama 26

O tratamento do 2,2-dimetilpropanodiol com um equivalente de cloreto de difenil-*terc*-butilsililo num sistema DMF-DIPEA permitiu obter quantitativamente o composto monosililado **20**, o qual foi oxidado com distintos reagentes até ao aldeído **21**, conseguindo-se melhores rendimentos por tratamento do composto **20** com PDC (43%). Os baixos rendimentos obtidos na oxidação do hidroxilo **20** (Swern, PCC, Dess Martin, PDC) possivelmente devem-se á degradação do aldeído **21** no processo de purificação cromatográfica sobre sílica-gel, uma vez que em todos os casos as reações quando analisadas por ccf se mostravam quantitativas.

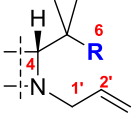
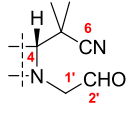
A condensação do aldeído **21** com a alilamina permitiu obter quantitativamente a imina **II**, que foi utilizada sem purificação na reação de Staudinger com cloreto do ácido metoxiacético na presença de TEA. A reação de cicloadição [2+2] ceteno-imina conduziu em 2 horas á *cis*-monolactama **22**, com um rendimento de 73% e, a partir deste composto conseguiu-se com rendimentos moderados o cianoaldeído **26**, mediante uma serie de reações químicas já conhecidas: hidrólise do grupo sililo, oxidação de Swern, transformação de aldeídos em nitrilos e ozonólise.

A determinação estrutural dos compostos indicados no esquema anterior foi levada a cabo, como nos casos anteriores, por métodos espectroscópicos e as propriedades físicas mais características dos compostos β -lactâmicos **22-26** encontram-se na tabela 2. Não foi possível purificar convenientemente a monolactama **24**, uma vez que esta se degrada

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

facilmente no processo de purificação, tendo-se usado na reação seguinte a mistura reacional bruta.. Por esta razão as propriedades físicas da monolactama **24** não estão presentes na tabela seguinte.

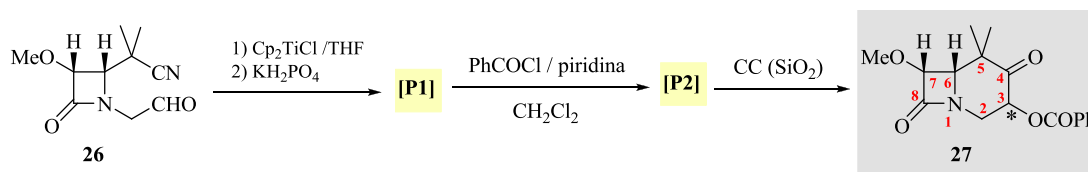
Tabela 2 - Propriedades físicas das monolactamas 22–26.^a

	Comp.	R _f (Hex./AcOEt)	IV, cm ⁻¹		RMN (J, Hz)		
			CON	CN	H-4	H-6	H-2'
	CH ₂ OTBDPS	22	0,60 (7:3)	1748	3,91 <i>d</i> (5,3)	3,64 <i>e</i> 3,73 2 <i>d</i> (9,8)	5,67 <i>ddd</i> (5,6; 10,0; 17,0)
	CH ₂ OH	23	0,20 (1:1)	1741	3,79 <i>d</i> (5,2)	3,64 <i>e</i> 3,73 2 <i>d</i> (7,0)	5,69 <i>m</i>
	CN	25	0,50 (7:3)	1767	2200	3,79 <i>d</i> (5,1)	5,69 <i>m</i>
		26	0,30 (7:3)	1758	2240	4,04 <i>d</i> (5,2)	9,55 <i>d</i> (6,0)

^a Em RMN ¹H foram selecionados os prótons H-4, H-5 e H-2' porque permitem observar a configuração relativa do anel β-lactâmico (H-4) e as transformações realizadas (H-5 e H-2-)

3.2.1. Reações do cianoaldeído **26** com Cp₂TiCl

O tratamento do cianoaldeído **26** com Cp₂TiCl nas condições habituais de trabalho conduziu a uma mistura complexa cujos espectros de RMN não apresentavam os sinais característicos do aldeído e do nitrilo, presentes no produto de partida, e no espectro de IV estavam presentes as bandas características de β-lactama, hidroxilo e não se observava a banda de absorção característica da função nitrilo. Estes dados espectroscópicos parecem indicar que o composto **26** reagiu com a espécie de Ti(III) e com o objetivo de facilitar o isolamento do produto ou produtos de reação obtidos, decidiu-se fazer reagir o produto bruto da reação [**P1**] com cloreto de benzoílo (**Esquema 10**). Obteve-se uma mistura de reação [**P2**] que, por sucessivas cromatografias em coluna sobre sílica-gel, permitiu isolar apenas 50 mg da mistura de epímeros **27**.



APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Esquema 10 - Formação da bilactama 27 a partir da monolactama 26 por reacção com Cp_2TiCl

A determinação estrutural dos isómeros **27a** ($3\alpha\text{H}$) e **27b** ($3\beta\text{H}$) foi feita por espectrometria de massa (EM) e por métodos espectroscópicos de IV e RMN a uma e duas dimensões. Os dados mais característicos que permitem propor a estrutura indicada no esquema anterior para os isómeros são os seguintes:

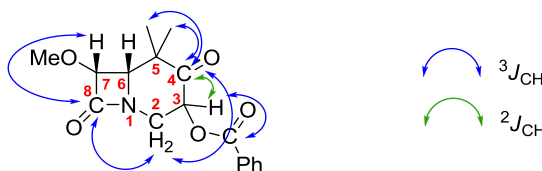
EM: Picos com relação $m/z = 318$ e 290 que correspondem aos iões $[\text{M}+\text{H}]^+$ e $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^+$, respectivamente.

IV: Bandas a 1767 , 1738 e 1722 cm^{-1} correspondentes á elongação da ligação $\text{C}=\text{O}$ das funções β -lactama, éster e cetona, respectivamente.

RMN ^{13}C -: Sinais para 5 carbonos quaternários ($204,6/203,9$; $167,1$; $165,3/165,2$; $129,1/128,8$ e $49,7/49,6\text{ ppm}$), 8 metinos ($133,9/133,8$, $130,1$ (2), $128,7$ (2), $87,3$; $69,8/69,5$, $61,7\text{ ppm}$), 1 metileno ($43,9/43,1\text{ ppm}$) e 2 metilos ($20,4/20,3$, $19,8/19,5\text{ ppm}$).

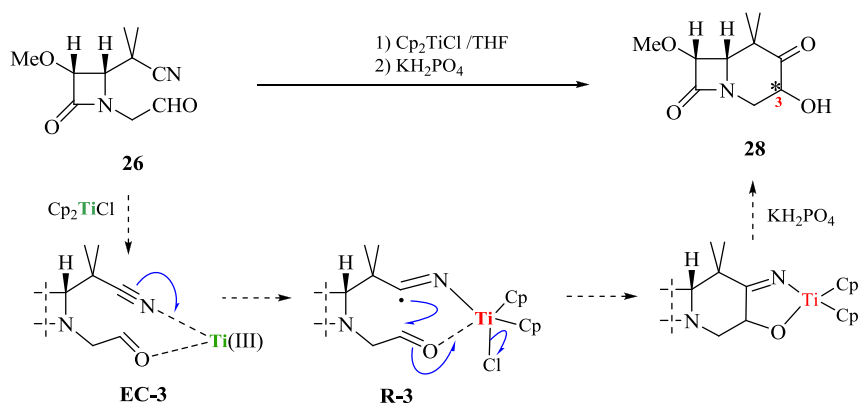
RMN ^1H -: Sinais a δ (ppm): $1,21$, $1,24$; $1,46$ (3s, 12H); $3,23$ (dd, $J = 11,2$ e $12,4\text{ Hz}$, 2H); $3,45$ (d, $J = 4,5\text{ Hz}$, 2H); $3,58$; $3,59$ (2s, 6H); $4,60$ (dd, $J = 8,0$ e $12,4\text{ Hz}$, 2H); $4,73$; $4,74$ (d, $J = 4,5\text{ Hz}$, 2H); $5,78$; $5,81$ (dd, $J = 8,0$ e $11,2\text{ Hz}$, 2H); $7,44$ (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 4H); $7,58$ (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H); $8,05$ (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 4H).

As correlações observadas no espectro de HMBC (**Esquema 11**) para o carbono C-4 ($204,6/203,9\text{ ppm}$) com um dos hidrogénios do metileno em C- nitro ($4,60\text{ ppm}$), com os hidrogénios do grupo *gem*-dimetilo em C-5 ($1,21$; $1,24$ e $1,46\text{ ppm}$) e mais fraca com o hidrogénio H-3 ($5,78/5,81$), assim como as observada para o carbonilo do benzoato ($165,3/165,2\text{ ppm}$) com o hidrogénio H-3 e da β -lactama ($167,1\text{ ppm}$) com os hidrogénios do metileno em C-2 ($3,23$ e $4,60\text{ ppm}$) e com H-6 ($3,45\text{ ppm}$) permitiram corroborar a estrutura proposta para estes isómeros.



Esquema 11 – Correlações $^3J_{\text{CH}}$ e $^2J_{\text{CH}}$ da bilactama 27

A preparação do composto **27** a partir do cianoaldeído **26** está de acordo com o mecanismo proposto no **Esquema 10** (página 29) e põe em evidência que a disposição espacial da função nitrilo no composto **26** deve permitir a pré-complexação cíclica de 9 ligações **EC-3** (**Esquema 12**) na formação dos radicais titanoimidoílo **R-3**, os quais por ciclização e hidrólise ácida levam à formação dos álcoois **28**, epímeros em C-3.

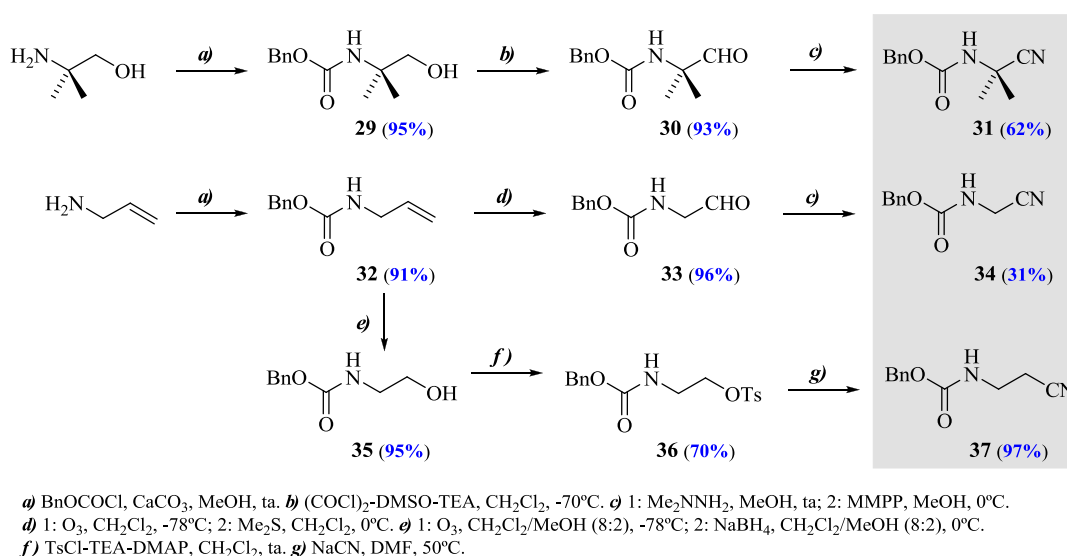


Esquema 12 – Reatividade da monolactama **26** frente a Cp_2TiCl

3.3. Síntese e reatividade dos cianocarbonilos lineares 31, 34 e 37

Neste su-capítulo apresentar-se-ão as diferentes sínteses levadas a cabo para a preparação de cianocarbonilos lineares cujo comportamento frente ao Cp_2TiCl constitui o segundo objetivo deste trabalho experimental (ver Plano de Trabalho, página 19).

A síntese dos compostos **31**, **34** e **37** foi levada a cabo a partir dos produtos comerciais 2-amino-2,2-dimetiletanol e alilamina, de acordo com o **Esquema 13**.



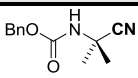
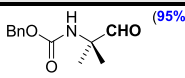
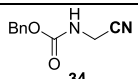
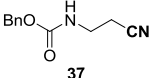
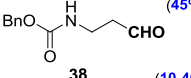
Esquema 13 – Síntese dos carbamatos 31, 34 e 37

Como se pode observar no esquema anterior, os hidroxicarbamatos **29** e **32** foram preparados com excelentes rendimentos por tratamento do 2-amino-2,2-dimetiletanol e da alilamina com cloroformato de benzilo. Os aldeídos **30** e **33** também foram obtidos com rendimentos bastantes bons mediante oxidação do álcool **29** e ozonólise do alceno **32**. Por outro lado, os nitrilos **31** e **34** foram obtidos com rendimentos moderados a partir dos correspondentes aldeídos **30** e **33** por oxidação com MMPP das correspondentes hidrazonas. A partir do carbamato **32** preparou-se o cianocarbamato **37** em três etapas (ozonólise redutiva usando NaBH_4 como redutor, tosilação do álcool **35** e substituição nucleofílica do tosilato **36** com ião cianeto) com um rendimento global de 65%.

3.3.1. Reações dos cianocarbamato **31**, **34** e **37** com Cp_2TiCl

Os resultados obtidos nas reações dos nitrilos **31**, **34** e **37** com Cp_2TiCl encontram-se na **Tabela 3**. Todas as reações foram levadas a cabo nas mesmas condições de trabalho (**Método A**) e os tempos de reação indicados são referentes ao período entre a adição do cianocarbamato á solução que contem Ti(III) e a mudança de cor da solução de esverdeada $[\text{Ti(III)}]$ até alaranjada $[\text{Ti(IV)}]$.

Tabela 3 – Reatividade de **31**, **34** e **37** com Cp_2TiCl

Entrada	Compostos	Método ^a / tempo	Produtos
1		A / 12 h	
2	31	B / 12 h	30 (50-80%)
3		A / 12 h	34
4		A / 12 h	
5	37	B / 12 h	38 (10-40%)

^a **Método A** - os reagentes foram carbamatos e Cp_2TiCl .

Método B - os reagentes foram carbamatos, butanal e Cp_2TiCl .

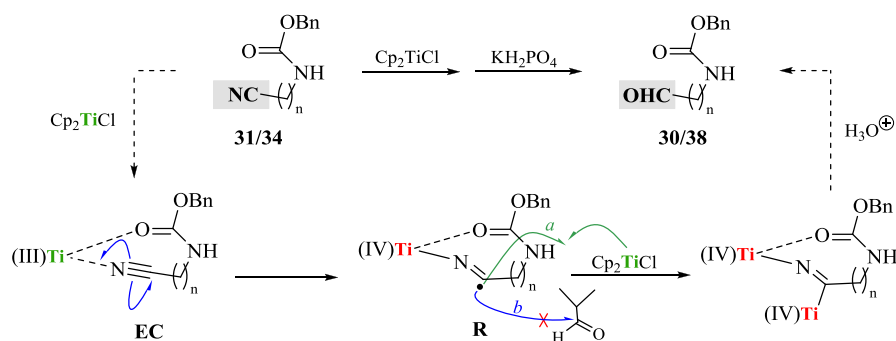
Como se pode observar, os carbamatos **31** e **37** (entradas 1 e 4) conduziram á obtenção dos respectivos produtos de redução, os aldeídos **30** e **38** com rendimentos de 95% e 45%, respetivamente. Por outro lado, o carbamato **34** mostrou ser inativo frente á espécie de Ti(III) .

Com os carbamatos que se mostraram reativos á espécie de Ti(III) decidiu-se investigar a captação intermolecular dos radicais titanoimidoílo **R** (**Esquema 14**) com isobutanal (**Método B**), no entanto tal como se indica na **Tabela 3** (entrada 2 e 5) em todos os ensaios realizados e usando tanto as condições de reação descritas pela equipa do Prof. Fernández-Mateos³⁹ como as modificações incorporadas pelo presente grupo de investigação, obteve-se sempre os correspondentes aldeídos **30** e **38** como produtos de reação com rendimentos variáveis.

³⁹ A. Fernández-Mateos, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3913

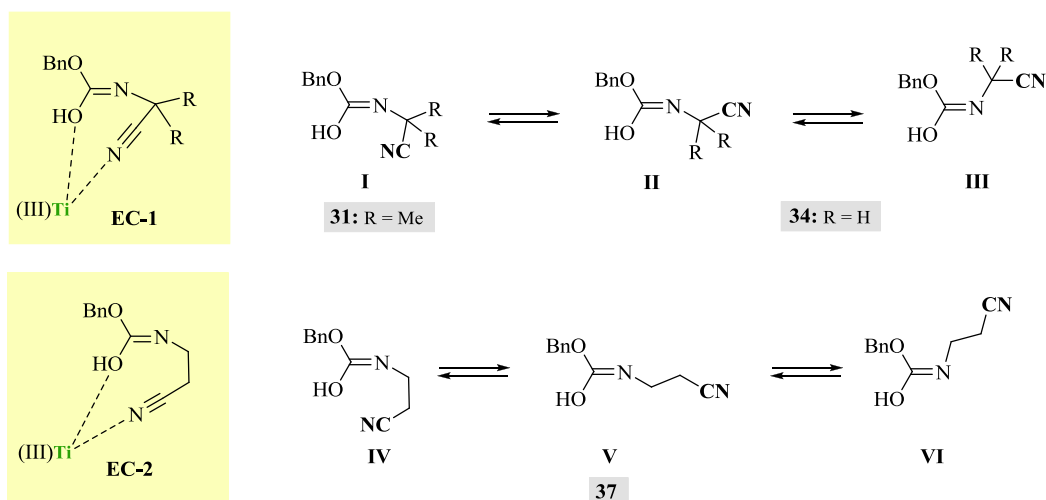
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Os resultados negativos obtidos na captação intermolecular dos radicais titanoimidoílo **R** levou a supor que para estes radicais é mais rápida a reação de combinação com a espécie de Ti(III) [via **a**)] que a adição radicalar ao carbonilo do isobutanal [via **b**)].



Esquema 14 – Reatividade dos carbamatos **31** e **34** frente a Cp_2TiCl

Por outro lado, a diferente reatividade observada para os carbamatos **31** e **34**, quando ambos os compostos deveriam formar as pré-complexações cíclicas **EC-1** (**Esquema 15**) de sete ligações, e o carbamatos **37** que formaria a estrutura cíclica de 8 ligações **EC-2**, deve estar relacionada com as conformações **I**, **II** e **III** que podem adotar cada uma destas moléculas.



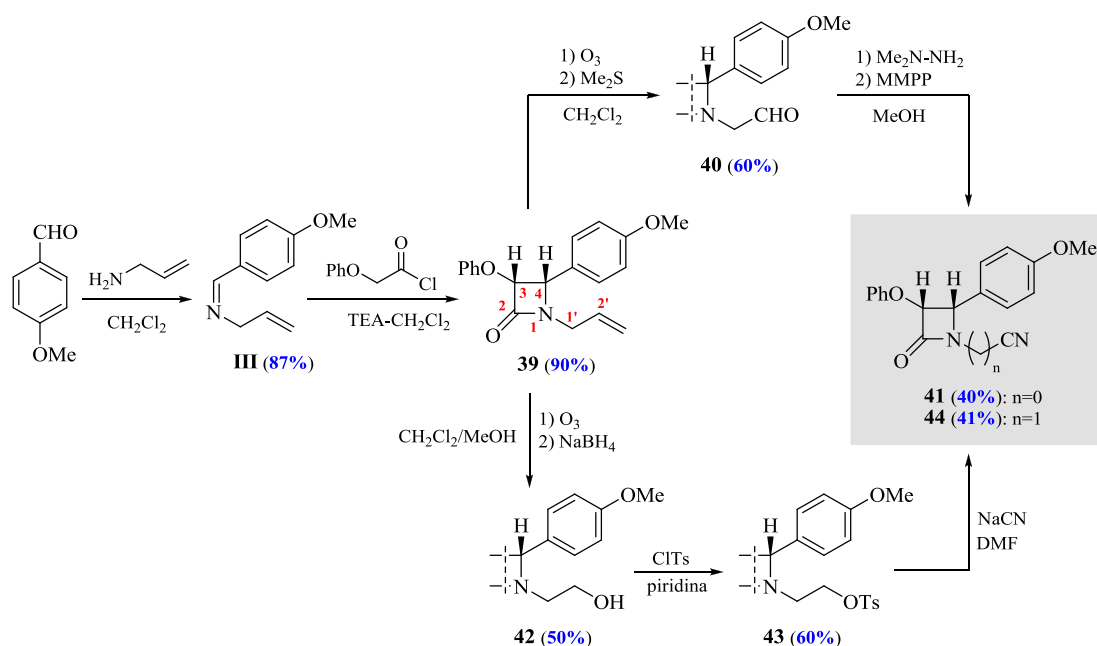
Esquema 15 – Possíveis conformações dos carbamatos **31** e **34**

As estruturas cíclicas **EC-1** apenas podem formar-se a partir das conformações **I**, as quais devem estar favorecidas quando **R** é um metilo dado que apenas se mostrou

reativo á espécie de Ti(III) o carbamatos **31**. Pode deduzir-se assim que as configurações *sin*-**II** e *anti*-**III** devem ser as mais favoráveis para o carbamatos **34**, não reativo frente a Cp_2TiCl . Da mesma forma, pode justificar-se a menor reatividade do carbamatos **37** comparativamente ao composto **31**, com base nas conformações **IV**, **V** e **VI**, que devem ser igualmente prováveis para o composto **37** mas apenas a estrutura **IV** permitia formar a pré-complexação **EC-2**, efetiva para a formação dos radicais titanoimidoílo.

3.4. Síntese e reatividade das cianolactamas **41** e **44** frente a Cp_2TiCl

Os resultados obtidos nas reações com os cianocarbamatos **31**, **34** e **37**, apresentadas anteriormente, indicam que a formação dos radicais titanoimidoílo deve ser muito dependente das conformações que os carbamatos **31**, **34** e **37** adotam. Assim, com base na análise anterior, decidiu-se estudar o comportamento frente a Cp_2TiCl das cianolactamas **41** e **44** que têm a função amida com geometria fixa, l, encontrando-se a síntese descrita no **Esquema 16**. No entanto, as reações realizadas permitiram comprovar que nenhum dos novos compostos se mostrou ativo frente a Ti(III).



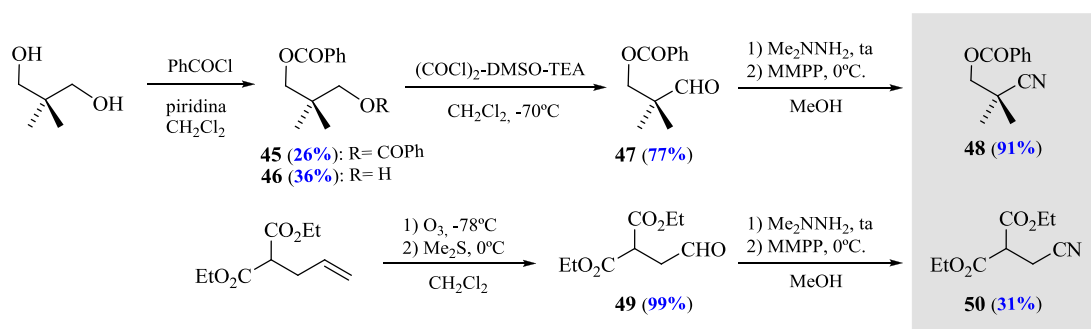
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Tal como se indica no esquema anterior a síntese das cianolactamas **41** e **44** foi realizada mediante uma serie de reações químicas que já foram descritas e analisadas anteriormente.

Ainda que os resultados obtidos nas reações das cianolactamas **41** e **44** com Cp_2TiCl tenham sido negativos, permitiram corroborar a hipótese do grupo *gem*-dimetilo sobre o carbono na posição α para a função nitrilo facilitar a formação de radicais titanoimidoílo, tanto nas cianolactamas como nos cianocarbamatos.

3.5. Síntese e reatividade dos cianoésteres lineares **48** e **50**

A síntese dos compostos **48** e **50** foi realizada a partir dos produtos comerciais 2,2-dimetilpropanodiol e do malonato de dietilo, respetivamente, seguindo as sequências sintéticas descritas no **Esquema 17**.

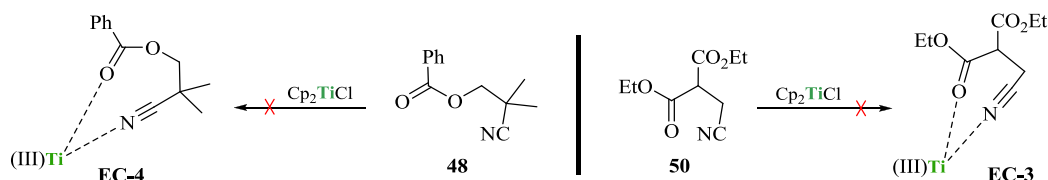


Esquema 17 – Síntese dos compostos **48** e **50**

A reação entre o 2,2-dimetilpropanodiol e o cloreto de benzilo numa proporção 1:1 deu origem a uma mistura constituída pelo diéster **45** e o monoéster **46**, que foram separados por cromatografia em coluna sobre sílica-gel. A transformação do éster **46** no cianoéster **48** foi feita mediante a oxidação de Swern, formação da *N,N*-dimetilhidrazona do aldeído **47** e posterior oxidação com MMPP. A transformação do alilmalonato de etila no cianoéster **50** foi realizada mediante ozonólise, formação da *N,N*-dimetilhidrazona do aldeído **49** e oxidação com MMPP.

3.5.1. Reações dos cianoésteres 48 e 50 com Cp_2TiCl

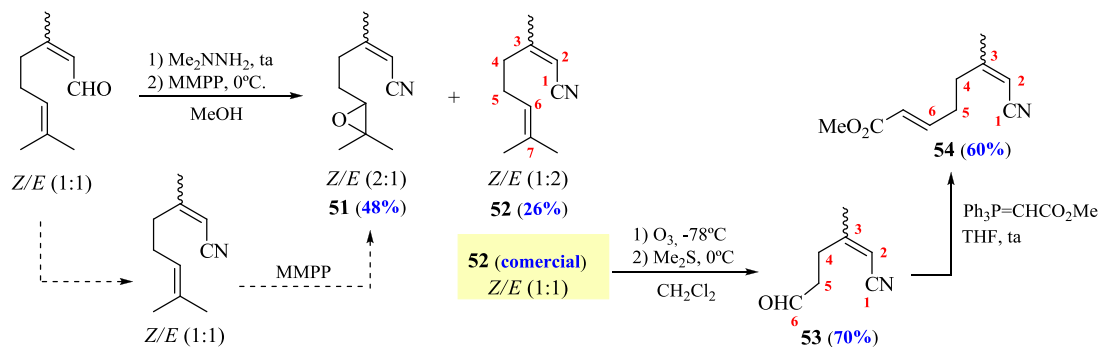
Os resultados obtidos por tratamento dos cianoésteres **48** e **50** com Cp_2TiCl foram negativos, tendo as reações de ambos os compostos nas condições experimentais que têm vindo a ser aplicadas para o **Método A** conduzido ao material de partida inalterado. Comparando estes resultados com os obtidos para os carbamatos **31** e **37**, pode deduzir-se que a livre rotação das ligações O-CO nos cianoésteres **48** e **50** quando comparada com a rotação restringida para a ligação N=COH nos carbamatos não deve facilitar a formação das pré-complexações **EC-3** e **EC-4** com oito e sete ligações, respetivamente (**Esquema 18**), dado que estruturas do mesmo tamanho parecem formar-se a partir dos carbamatos **31** e **37** (**Esquema 15**, página 34).



Esquema 18 – Reatividade dos compostos 48 e 50 frente a Cp_2TiCl

3.6. Síntese e reatividade dos cianocarbonilos 53 e 54

Com o objetivo de observar a possível ciclização em cianocarbonilos lineares decidiu-se preparar a partir do citral comercial o cianoaldéido **53** (**Esquema 19**) e o correspondente cianoéster conjugado **54**.



Esquema 19 – Síntese dos compostos 51, 52 e 54

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

No entanto, tal como pode observar-se no **Esquema 19**, a transformação do aldeído no nitrilo a partir da mistura de isómeros *Z/E* (1:1) do citral comercial através da formação da *N,N*-dimetilhidrazona e posterior oxidação com MMPP, conduziu com rendimentos moderados ao epoxinitrilo **51** e ao nitrilo **52** como misturas dos isómeros *Z/E* nas proporções aproximadas de 2:1 e 1:2 respetivamente.

Embora os compostos **51** e **52** tenham sido separados por cromatografia em coluna sobre sílica-gel, decidiu preparar-se os cianocarbonilos **53** e **54** a partir da mistura 1:1 do nitrilo comercial **52**, com o objetivo de ter uma mistura a 50% de ambos os isómeros *Z/E* dos cianocarbonilos em estudo. Assim, por ozonólise seletiva do nitrilo comercial, obteve-se uma mistura a 50% dos aldeídos **53Z** e **53E**, a qual, por reação de Wittig conduziu á correspondente mistura 1:1 dos cianoésteres insaturados (**6E**) **54**, a partir da qual, por sucessivas cromatografias em coluna sobre sílica-gel se isolou 50 mg do isómero (**2E,6E**) **54**.

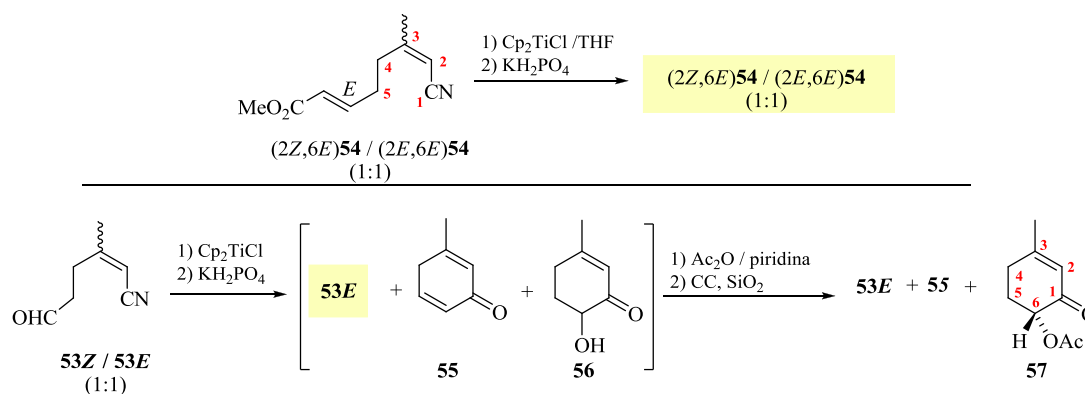
È a primeira vez que se observa a epoxidação de duplas ligações nas transformações de aldeídos em nitrilos usando como oxidante da hidrazona intermédia o reagente de MMPP e supõe-se que a maior proporção obtida do isómero **51Z** deve estar associada á menor acessibilidade do reagente oxidante a uma das faces da dupla ligação C6/C7 do isómero **52**.⁴⁰

3.6.1. Reações dos cianocarbonilos **53** e **54** com Cp_2TiCl

Tal como se indica no esquema 20, quando uma mistura 1:1 dos cianoésteres (**2Z,6E**) **54** e (**2E,6E**) **54** foi sujeita a tratamento com Cp_2TiCl nas condições habituais de trabalho, recuperou-se o material de partida inalterado. No entanto, com a mistura 1:1 dos cianoaldeídos **53Z/53E** frente a Cp_2TiCl , nas mesmas condições de trabalho, obteve-se um produto bruto que por RMN ^1H parece ser constituída pelos compostos **53E**, **55** e **56** (**Esquema 20**), nas proporções 2:1:1.

⁴⁰ Haashoot, C. A.; Leeuw, F. A.; Altona, C., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2783-2796

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

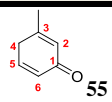
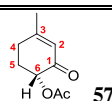


Esquema 20 – Reatividade dos compostos **53** e **54** frente a Cp_2TiCl

Com o intuito de facilitar o isolamento dos produtos obtidos na reação dos isômeros **53** decidiu-se acetilar o produto bruto de reação (200 mg) e a partir deste, por cromatografia em coluna, isolaram-se 10 mg do aldeído **53E**, 15 mg da ciclohexanona duplamente insaturada **55** e 100 mg do acetato **57**. Os baixos rendimentos obtidos no isolamento do composto **53E** deve estar associado á labilidade da função aldeído em meio básico e ácido, enquanto que a volatilidade observada para a ciclohexanona **55** pode ser a razão para se ter isolado tão baixa quantidade e pela dificuldade em realizar os espectros de RMN para o composto **55** cromatograficamente puro.

Como nos casos anteriores, a determinação estrutural dos compostos obtidos foi realizada por métodos espectroscópicos e os dados mais característicos de RMN para os compostos **55** e **57** estão indicados na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Dados de RMN dos compostos **55** e **57**

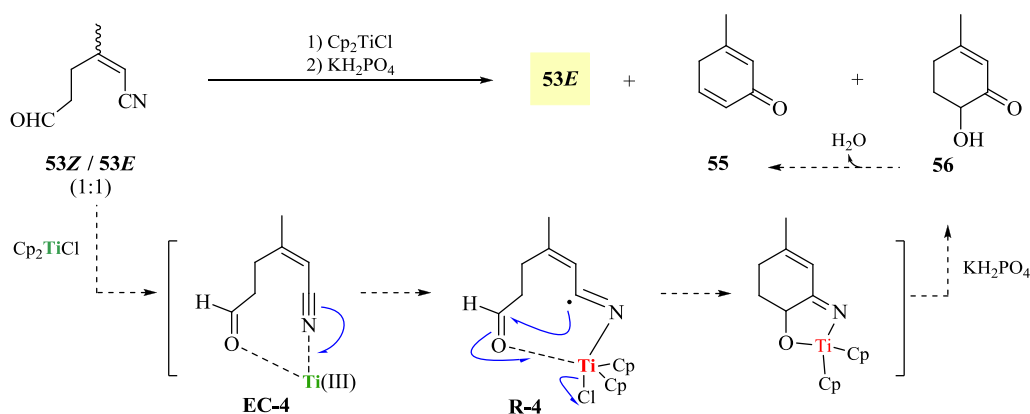
	C1	C-2 H-2	C3	C-4 H-4	C-5 H-5	C-6 H-6	C-3Me H-3Me	6- OCOMe
	190,3	130,3 6,28 s	145,3	41,3 3,01/ 2,96 2s	135,1 6,40-6,50 m	130,8 6,40-6,50 m	21,1 2,05 s	
	193,8	125,6 5,88 s	162,7	28,5 2,12-2,21 m	30,6 2,00-2,20 m	73,3 5,27 dd (6,0; 14,0)	24,4 2,10 s	170,5

^a Em RMN ^1H o valor em Hz das constantes de acoplamento a três ligações observadas para as multiplicidades indicadas, m, está indicada entre parenteses.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

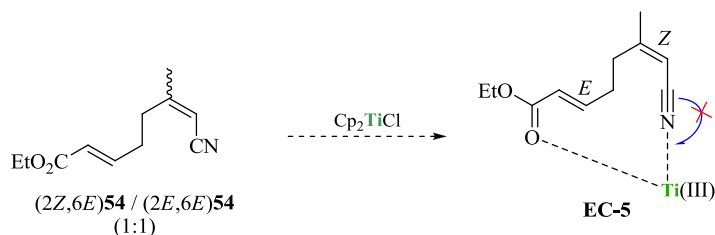
A estereoquímica que se propõe em C-6 para o composto **57**, foi deduzida a partir das constantes de acoplamento observadas no respectivo espectro de RMN ^1H , entre o H-6 e os prótons vizinhos H-5 de 6,0 e 14,0 Hz. Estes valores de constantes de acoplamento são concordantes com a disposição equatorial, mais estável, do grupo acetato no ciclohexano.

A diferente reatividade observada para os cianoaldeídos **53Z** e **53E** deve estar associada à geometria da dupla ligação, uma vez que o isômero *E* não reage e não deve formar a pré-complexação cíclica **EC-4** (**Esquema 21**) necessária para a formação dos radicais titanoimidoílo **R4**, os quais se devem formar no isômero **53Z**, já que a partir deste composto se obteve os compostos **55** e **56**.



Esquema 21 – Reatividade do composto 53 frente a Cp_2TiCl

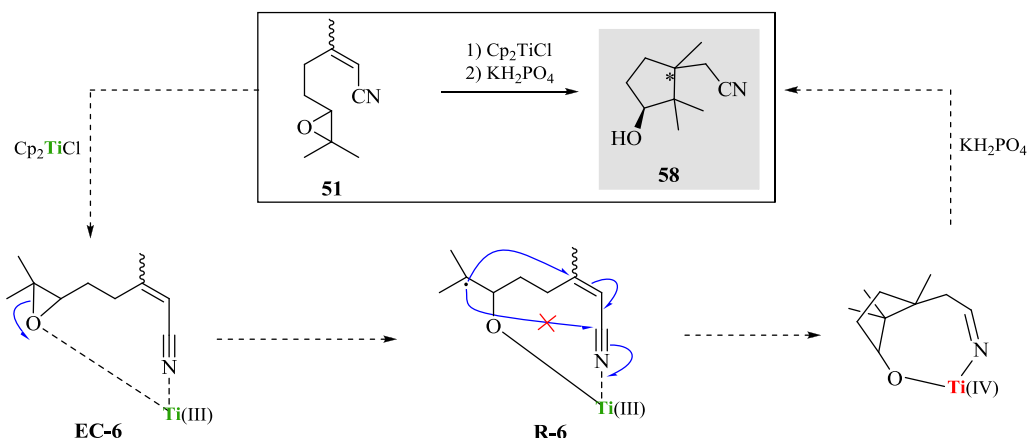
Por outro lado, a falta de reatividade observada para os cianoésteres insaturados **54** pode estar relacionada tanto com as geometrias *E* das duplas ligações em C-2 e C-6 como a estrutura cíclica **EC-5** (**Esquema 22**), que poderia ser possível para o isômero (2*Z*,6*E*) **54**, já que com 11 ligações não deverá ser efetiva para a rutura homolítica da tripla ligação $\text{C}\equiv\text{N}$.



Esquema 22 – Reatividade do composto 54 frente a Cp_2TiCl

3.6.2. Reatividade do epóxinitrilo **51** com a Cp_2TiCl

Com o objetivo de ampliar a experiência em reações radiculares, decidiu-se levar a cabo a reação da mistura de epóxinitrilo **51** com Cp_2TiCl (**Esquema 23**) nas mesmas condições de trabalho descritas anteriormente.



Esquema 23 – Reatividade do epóxinitrilo **51** frente a Cp_2TiCl

A reação que se pode observar no esquema anterior conduziu a uma mistura dos nitrilos **58**. Estes resultados são concordantes com os descritos pelo grupo do Prof. Fernández-Mateos.⁴¹

Com base nos resultados apresentados neste trabalho, justifica-se a formação dos compostos **58** a partir da pré-complexação cíclica **EC-6**, que por ruptura homolítica do anel oxirânico dá origem ao radical terciário mais estável **R-6**, o qual deve adicionar-se ao carbono quaternário do sistema insaturado e não á tripla ligação da função nitrilo, para dar por hidrólise ácida o sistema cíclico de cinco membros, mais estável que um cicloheptano.

⁴¹ Fernández-Mateos, A.; Teijon, P.; Herrero, P.; Clemente, R.; González, R.R., *Synlett.*, **2007**, 2718-2722.

CAPITULO IV

CONCLUSÃO

4. Conclusão

O principal objetivo deste trabalho era o estudo dos requerisitos estruturais necessários á formação de uma pré complexação cíclica efetiva entre a espécie de Ti(III) e as funções nitrilo e carbonilo capazes de romper homoliticamente a tripla ligação $C\equiv N$. Deste modo, foram sintetizados diversos compostos β -lactâmicos e compostos lineares acíclicos.

Começou assim por se sintetizar o cianoéster 13 e estudar a sua reatividade frente á espécie de Cp_2TiCl , tendo-se obtido o respetivo material de partida inalterado. De modo a perceber se o resultado obtido se devia á geometria (*E*) da dupla ligação, resolveu-se sintetizar a monolactama 14 e fazê-la reagir com Cp_2TiCl . No entanto também esta se mostrou inativa, o que sugere que independentemente do substituinte presente em C-3, a disposição espacial do grupo nitrilo na posição C-4 impede a formação de uma estrutura cíclica entre a função nitrilo com a espécie de Ti(III) e os carbonilos. De modo a comprovar o impedimento exercido pela função nitrilo quando este se encontra em C-4, decidiu-se sintetizar a monolactama M7, que tem mais um carbono na cadeia em C-4 e estudar o seu comportamento frente a Cp_2TiCl . No entanto, não foi possível levar a cabo a síntese desta monolactama devido á impossibilidade de realizar a substituição nucleofílica com CN^- da monolactama 19. Face a esta impossibilidade, sintetizou-se a cianolactama 26 e estudou se a sua reatividade com a espécie de Ti(III), tendo-se obtido uma mistura complexa que se fez reagir com cloreto de benzoílo de modo a facilitar a sua identificação estrutural. Isolou-se então a bilactama 27, o que evidencia que a disposição espacial da função nitrilo neste composto permite a formação da pré-complexação cíclica de 9 ligações necessária á formação dos radicais titanoimidoílo, que por ciclização e hidrólise ácida levaram á formação da bilactama 28.

O segundo objetivo consistia no estudo da reatividade de diferentes cianocarbonilos acíclicos com Cp_2TiCl , de modo a identificar as estruturas cíclicas efetivas na formação dos radicais titanoimidoílo. Sintetizou-se os cianocarbamatos lineares 31, 34 e 37 e estudou-se o seu comportamento frente á espécie de Ti(III). Os cianocarbamato 31 e 37, quando sujeitos a tratamento com Cp_2TiCl , permitiram obter os respetivos produtos de redução e o carbamato 34 revelou-se inativo. Estes resultados levaram a supor em primeiro lugar, que os compostos 31 e 37 adquirem conformações mais disponíveis para

reagir com a espécie de Ti(III) quando comparados com as conformações que o carbamato 34 pode adquirir.

De modo a corroborar os resultados obtidos com os cianocarbamatos e que parecem indicar que a formação dos respectivos radicais deve ser muito dependente das conformações que estes adotam, estudou-se a reatividade das cianolactamas 41 e 44 que apresentam a função amida com uma geometria fixa. No entanto, nenhuma das monolactamas só mostrou ativa frente à espécie de Cp_2TiCl . Estes resultados negativos evidenciam uma vez mais que a presença do grupo *gem*- Me_2 deverá facilitar a formação de radicais titanoimidoílo, tanto nas cianolactamas como nos cianocarbamatos.

Foram ainda sintetizados outros compostos acíclicos, como os cianoésteres 48 e 50 e os cianocarbonilos 53 e 54, tendo-se estudado o seu comportamento frente a Ti(III). Tanto o composto 48 como o 50 se revelaram inativos, o que permitiu deduzir que a livre rotação das ligações O-CO no que diz respeito à rotação restringida para a ligação $\text{N}=\text{COH}$ nos carbonilos não deve facilitar a formação da pré-complexação com 8 e 7 ligações respetivamente.

Como perspectivas futuras para a continuação deste trabalho de investigação, seria interessante alargar o estudo dos compostos cianocarbonílicos acíclicos a cianamidas e ainda estudar qual o número máximo de ligações que permitem formar uma pré-complexação cíclica efetiva com a espécie de Ti(III) aumentando o números de carbonos na cadeia lateral em C-4 ou N-1 do anel β -lactâmico.

CAPITULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5. Parte Experimental

5.1. Geral

Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados num microscópio de platina quente Kofler

Espectroscopia de Infra-vermelho (IV)

Os espectros de IV foram feitos num espectrofotómetro NICOLET IR-100 com uma resolução de 4 cm^{-1} , em filme líquido sobre células de NaCl.

Espectrometria de Massa (EM)

Os espectros de massa foram realizados num espectrómetro SHIMAZDU QO-5000 (IE, 70 eV) acoplado a um cromatografo gasoso SHIMAZDI 17A usando uma coluna DB-5 de 30 m e de comprimento, 0,25 mm de diâmetro e 0,25 μ de espessura de fase estacionária.

Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C 1D

Os espectros de RMN a 1D foram realizados nos seguintes aparelhos:

- Espectrómetro Bruker WP-200-SY (200 MHz ^1H , 50 MHz ^{13}C).
- VARIAN MERCURY 200 (200 MHz ^1H , 50 MHz ^{13}C) equipado com sonda de detecção direta tetranuclear (^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{31}P).
- Espectrómetro BRUKER ADVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C), equipado com uma sonda para $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de detecção inversa com bobina de gradientes (nos casos em que foi usado aparece indicado).

O solvente usado foi o CDCl_3 . Os desvios químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm), tomando como referência o sinal residual do solvente e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

A multiplicidade dos carbonos foi determinada usando a sequência de pulsos DEPT.

PARTE EXPERIMENTAL

Espectroscopia de RMN 2D

Os espectros de RMN a 2D foram realizados no espectrômetro BRUKER ADVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C), equipado com uma sonda para $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de detecção inversa com bobina de gradientes (nos casos em que foi usado aparece indicado).

5.2. Técnicas cromatográficas

Cromatografia em coluna (cc)

Foram realizadas em colunas de vidro, usando como fase estacionária sílica-gel 60 de 0,063-0,2 mm de espessura.

Cromatografia em camada fina (ccf)

Foram realizadas em placas de 0,2 mm de espessura com gel de sílica 60 F254 Merck, em suporte de alumínio. As placas foram reveladas à luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm) e posteriormente com reveladores específicos tais como:

- Vapores de iodo.
- Solução aquosa de permanganato de potássio 10%.
- Solução de vanilina (2,00 g) e ácido sulfúrico concentrado (1,00 mL) em etanol absoluto (100 mL).
- Solução de anisaldeído (5,00 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1,00 mL) em etanol (100 mL).

5.3. Solventes

Os solventes foram obtidos comercialmente e purificados por técnicas de destilação adequadas:

AcOEt: destilação fraccionada e armazenamento sobre CaCl_2 (p.e= 77 °C).

Hex.: destilação fraccionada e armazenamento sobre CaCl_2 (p.e= 68 °C).

CH_2Cl_2 : destilação fraccionada sobre CaCl_2 , sob atmosfera de árgon e armazenamento sobre tamiz molecular 4Å (p.e=39° C).

DMF: destilação sobre CaCl_2 , sob atmosfera de árgon e armazenamento sobre tamiz molecular 4Å (p.e= 60° C).

DMSO: destilação a pressão reduzida e armazenamento sobre tamiz molecular 4Å (p.e=189 °C).

Piridina anidra: destilação sobre CaH_2 sob atmosfera de árgon e armazenamento sobre NaOH em lentilhas (p.e= 115° C).

THF: destilação sobre Na sob atmosfera de árgon (p.e= 65° C) e desoxigenado com fluxo de árgon.

5.4. Procedimento geral das reações mais utilizadas

Formação de iminas

A uma dissolução de amina (1,00 mmol) em 10,0 mL de CH_2Cl_2 adiciona-se o correspondente aldeído (1,00 mmol) e mantém-se em agitação à temperatura ambiente até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida. Seguidamente, filtra-se a pressão reduzida através de Na_2SO_4 anidro e elimina-se o solvente no evaporador rotativo. O produto obtido é usado seguidamente, sem purificação, na reação de Staudinger.

Proteção de álcoois

a) Com TBDMSCl

Sobre uma solução de álcool (1,00 mmol) em 4,00 mL de piridina e quantidades catalíticas de DMAP, adiciona-se cloreto de *terc*-butildimetilsililo (302 mg; 2,00 mmol) e deixa-se em agitação durante uma noite.

Em seguida verte-se sobre uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , a 0°C, decantam-se as fases e a fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 (3 vezes). Os extratos orgânicos são secos sobre Na_2SO_4 anidro e o solvente é eliminado no evaporador rotativo.

b) Com TBDPSCI

Sobre uma solução de diol (1,00 mmol) em 3,00 mL de DMF, adiciona-se DIEA (10,0 equiv. 1,70 mL) e TBDPSCI (1,5 equiv.) Deixa-se em agitação, á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida. Verte-se a solução sobre NH_4Cl em gelo e extrai-se com éter. A fase orgânica é lavada com HCl 2M, solução saturada de NaHCO_3 e NaCl e seca com Na_2SO_4 anidro. Evapora-se o solvente no evaporador rotativo.

Proteção de aminas com cloroformato de benzilo

A 15,0 mmol de amina dissolvida em 30,0 mL de MeOH adiciona-se cloroformato de benzilo (2,60 mL; 18,0 mmol) e 1,91g de Na_2CO_3 dissolvido em 10,0 mL de água. Deixa-se em agitação á temperatura ambiente durante 3 horas.

Em seguida adiciona-se 18,0 mL de HCl 1M e deixa-se em agitação 10 minutos. Evapora-se o solvente a pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em CH_2Cl_2 , adiciona-se água e decantam-se as fases. A fase aquosa é extraída com CH_2Cl_2 e a fases orgânicas combinadas são lavadas com água. Seca-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se o solvente no evaporador rotativo.

Reação de Staudinger

Sobre uma dissolução da imina (1,00 mmol) em TEA (0,28 mL; 2,00 mmol) e em 10,0 mL de CH_2Cl_2 , adiciona-se gota a gota, sob atmosfera de árgon, o cloreto do ácido metoxiacético (1,11 mL; 1,20 mmol) dissolvido em 0,60 mL de CH_2Cl_2 . Deixa-se em agitação, à temperatura ambiente ate que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida. Seguidamente verte-se sobre uma solução saturada e a 0°C de NH_4Cl e extrai-se com CH_2Cl_2 , lavando-se os extratos orgânicos com água. Seca-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtra-se e elimina-se o solvente no evaporador rotativo.

Hidrólise de grupos sililo

a) Com HCl

Sobre a dissolução do álcool sililado (2,00 mmol) em 30,0 mL de MeOH, à temperatura ambiente, adiciona-se 18,0 mL de HCl 0,1M, mantendo-se em agitação ate que por ccf se observe o desaparecimento do produto de partida. Em seguida, neutraliza-se com

NaHCO₃ sólido e evapora-se o MeOH no evaporador rotativo. A fase aquosa resultante é extraída com AcOEt (3 vezes) e os extratos orgânicos são lavados com uma solução aquosa saturada de NaCl, secos sobre Na₂SO₄ anidro, filtrados e eliminando-se o solvente no evaporador rotativo.

b) Com TBAF

Sobre uma solução do composto sililado (1,00 mmol) em 10,0 mL de THF anidro e desoxigenado adiciona-se em atmosfera de árgon 1,00 mL de TBAF 1M em THF e deixa-se em agitação, em atmosfera de árgon, até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida. Em seguida, verte-se sobre uma solução saturada de NH₄Cl em gelo, decantam-se as fases e extrai-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica é lavada com água, seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente é evaporado no evaporador rotativo.

Ozonólise

a) Com Me₂S

Sobre uma solução de 1,00 mmol do correspondente alceno em 25,0 mL de CH₂Cl₂ faz-se passar uma corrente de O₃, a uma temperatura de -78°C, até que a solução atinja uma coloração azulada. Em seguida faz-se passar uma corrente de O₂ durante 20 minutos. Adiciona-se um excesso de Me₂S, a uma temperatura de 0°C e deixa-se em agitação 2 horas. Evapora-se o solvente a pressão reduzida.

b) Com NaBH₄

A 1,00 mmol do respetivo alceno dissolvido em 20,0 mL de CH₂Cl₂/MeOH (8:2) faz-se passar uma corrente de O₃, a uma temperatura de -78°C, até que a solução adquira uma tonalidade azulada. Em seguida faz-se passar uma corrente de O₂ durante 20 minutos. Adiciona-se um excesso de NaBH₄ e deixa-se em agitação durante 2 horas a 0°C. Adiciona-se uma resina Amberlist ir120 e deixa-se em agitação 20 minutos. Filtra-se a pressão reduzida e evapora-se o solvente no evaporador rotativo. Dissolve-se o resíduo em AcOEt e água e decantam-se as fases. A fase aquosa é novamente extraída com AcOEt e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água. Seca-se a fase orgânica com Na₂SO₄, anidro filtra-se e evapora-se o solvente a pressão reduzida.

Oxidação de Swern

Sobre uma dissolução de cloreto de oxalilo (6,70 mL; 77,2 mmol) em 213 mL de CH_2Cl_2 anidro a -78°C adiciona-se lentamente, sob atmosfera de árgon, uma solução de DMSO recém destilado (15,1 mL; 212 mmol) em 10,0 mL de CH_2Cl_2 . Deixa-se em agitação 5 minutos e em seguida adiciona-se gota a gota o álcool (38,6 mmol) em 50,0 mL de CH_2Cl_2 e deixa-se em agitação a -78°C durante 30 minutos. Seguidamente adiciona-se TEA (19,1 mL; 115 mmol) e deixa-se em agitação a -78°C durante 40 minutos e em seguida 2h a 0°C . Verte-se a solução obtida sobre água e extrai-se com AcOEt (3 vezes). Os extratos orgânicos lavam-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e com uma solução aquosa saturada de NaCl, seca-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtra-se e evapora-se o solvente no evaporador rotativo.

Transformação de aldeídos em nitrilos

A 1,78 mmol de aldeído dissolvido em 8,00 mL de MeOH adiciona-se, sob atmosfera de árgon, 0,15 mL de *N,N*-dimetilhidrazina e deixa-se em agitação á temperatura ambiente uma noite.

Arrefece-se a solução em gelo e adiciona-se MMPP (3,31 g, 5,34 mmol) dissolvido em 7,80 mL de MeOH. Mantem-se em agitação até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida.

Evapora-se o solvente a pressão reduzida e dissolve-se o resíduo em água. Extrai-se com CH_2Cl_2 e a fase orgânica é lavada com água. Seca-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se no evaporador rotativo.

Substituição nucleofílica com NaCN

A 1,00 mmol do respetivo eletrófilo dissolvido em 3,00 mL de DMF adiciona-se 1,50 mmol de NaCN. Deixa-se em agitação a 50°C , em atmosfera de árgon até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida.

Arrefece-se a solução á temperatura ambiente e dissolve-se em água. Extrai-se com éter e a fase orgânica é lavada com água. Seca-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtra-se e evapora-se o solvente no evaporador rotativo.

Reações radicalares com Cp_2TiCl

Formação de Cp_2TiCl

Sobre uma suspensão do reagente comercial Cp_2TiCl_2 (548 mg, 2,20 mmol) e Zn (262 mg, 4,00 mmol) adiciona-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon 12,5 mL de THF anidro e desoxigenado. A solução resultante, de cor vermelha, deixa-se em agitação, em atmosfera de árgon até que a cor mude para verde azeitona.

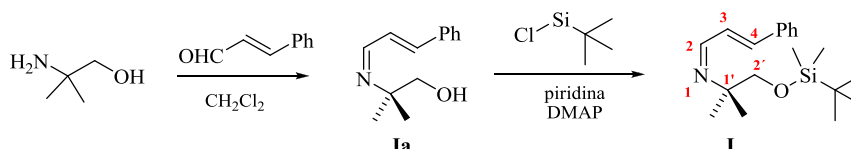
Reações com Cp_2TiCl

Sobre a solução esverdeada anteriormente formada de Cp_2TiCl adiciona-se gota a gota, sob atmosfera de árgon, a lactama (1,00 mmol) dissolvida em 17,2 mL de THF anidro e desoxigenado. Deixa-se em agitação, em atmosfera de árgon e à temperatura ambiente, até que a cor da solução mude de cor novamente para vermelho. Em seguida, adiciona-se uma solução saturada de NaH_2PO_4 e deixa-se em agitação durante 15 minutos, filtra-se através de Celite[®] e do filtrado obtido decantam-se as fases. A fase aquosa é extraída com AcOEt (3 vezes) e a combinação dos extractos orgânicos é lavada com uma solução saturada de NaCl. Seca-se sobre Na_2SO_4 anidro, filtra-se e elimina-se o solvente no evaporador rotativo.

5.5. Protocolos e descrição dos compostos sintetizados

5.5.1. Preparação do cianoéster 13

5.5.1.1. Síntese da imina I



Esquema 24 – Síntese da imina I e Ia partir do 2,2-dimetilaminoetanol

O tratamento da 2,2-dimetilaminoetanol (1,40 g; 15,0 mmol) com o aldeído cinâmico (1,90 mL; 15,0 mmol) durante 3 horas, seguindo o procedimento geral de formação de iminas da página 51, permitiu obter quantitativamente a imina **Ia** (3,04 g; 15,0 mmol).

2-metil-2[(Z)-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-ilideno] amino]-prop-1-ol (**Ia**)

C₁₃**H**₁₇**NO** **M**_m: 203,28 g/mol

R_f: 0,4 (Hex/AcOEt 7:3).

RMN ¹**H**, **δ**: 1,21 (s, 6H, *gem*-Me₂); 2,90 (s, 1H, OH); 3,52 (s, 2H, H-2'); 6,90 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₃=3,8 Hz); 7,30-7,50 (m, 6H, H-Ph / H-3); 8,10 (d, 1H, H-2, *J*₂₋₃=4,1 Hz) ppm.

O tratamento da imina **Ia** (3,18 g, 15,0 mmol) com 4,51g cloreto de *tert*-butildimetilsililo, seguindo o procedimento geral de silição de iminas descrito na página 51, permitiu obter quantitativamente a imina **I** (5,80 g; 15,0 mmol).

(Z)-{1-[(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilpropan-2-il]}{(2E)-3-estiril} amina (**I**)

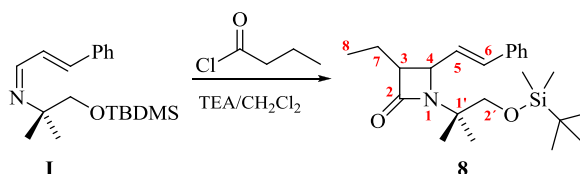
C₂₃**H**₃₇**NO****Si** **M**_m: 387,63 g/mol

R_f: 0,57 (Hex/AcOEt 9:1).

IV (NaCl) *v*_{max}/cm⁻¹: 1683

RMN ¹**H**, **δ**: 0,02 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0,87 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 1,22 (s, 6H, *gem*-Me₂); 3,50 (s, 2H, H-2'); 6,97 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₃=3,8 Hz); 7,30-7,50 (m, 6H, H-Ph / H-3); 8,10 (d, 1H, H-2, *J*₂₋₃=4,1 Hz) ppm.

5.5.1.2. Síntese da monolactama 8



Esquema 25 – Síntese da monolactama 8 por reação de Staudinger sobre a imina I

Por reação da imina **I** (4.80 g; 15.0 mmol) com 2,10 mL de cloreto de butanoílo, seguindo o procedimento da reação de Staudinger descrito na página 52, sob atmosfera de árgon durante 20 horas, obteve-se a monolactama **8** (2,88 g; 7,40 mmol), com um rendimento de 49%, após purificação por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 98:2).

1-(1',1'-Dimetil-2'-*terc*-butildimetilsililoxietil)-4-[(*E*)-estiril]-3-etil-2-azetidinona (**8**)

C₂₃H₃₇NO₂Si M_m : 387,63 g/mol.

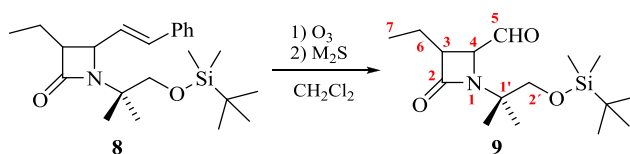
R_f: 0,42 (Hex/AcOEt 9:1)

IV (NaCl) ν_{max}/cm^{-1} : 1745, 1640, 1132, 749, 697

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 0,04 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0,91 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0,96 (t, 3H, H-8, $J=6,7$ Hz); 1,26 e 1,31 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 1,52-1,74 (m, 2H, H-7); 3,01-3,07 m, 1H, H-3); 3,55 e 3,70 (2d, 2H, H-2', $J_{2'a, 2'b}=9,8$ Hz); 4,40 (dd, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,8$ Hz, $J_{4-5}=8,6$ Hz); 6,20 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4}=8,6$ Hz, $J_{5-6}=16,0$ Hz); 6,60 (d, 1H, H-6, $J_{6-5}=16,0$ Hz); 7,16-7,44 (m, 5H, H-Ph) ppm

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) δ : 12,4 (C8); 18,4 (2C, C*-^tBu); 19,1 (C7); 23,4 (2C, *gem*-Me₂S); 23,7 (2C, ^tBuSiMe₂); 25,4 (3C, ^tBuSiMe₂); 54,7 (C-3); 57,7 (C-4); 58,2 (C-1'); 68,7 (C-2'); 126,7 (C-5); 128,2 (2C, C-Ph); 128,9 (2C, C-Ph); 133,7 (C-Ph); 170,6 (C-2) ppm.

5.5.1.3. Síntese da monolactama 9



Esquema 26 – Síntese da monolactama 9 por ozonólise da lactama 8

Por tratamento da monolactama **8** (2,88 g; 7,40 mmol), seguindo o procedimento geral de ozonólise descrito na página 53, obteve-se o composto **9** (1,80g; 5,70 mmol) que foi sujeito a uma percolação sobre sílica gel e com hexano, com um rendimento de 77%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-terc-butildimetilsililoxietil)-3-etil-4-formil-2-azetidinona (**9**)

C₁₆H₃₁NO₃Si **M_m**: 313,21 g/mol

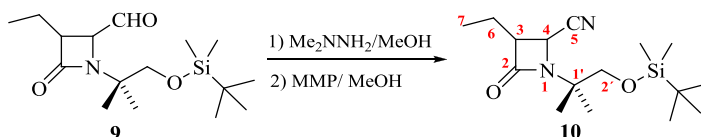
R_f: 0,30 (Hex./AcOEt 8:2)

IV (NaCl) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1754, 1730, 1096

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 0,03 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0,87 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0,97 (t, 3H, H-7, $J_{7-6}=7,0$ Hz); 1,27 e 1,30 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 1,52-2,03 (m, 2H, H-6); 3,16-3,28 (m, 1H, H-3); 3,54 e 3,66 (2d, 2H, H-2', $J_{2a-2b}=10,5$ Hz); 4,14 (dd, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,6$ Hz, $J_{4-5}=7,0$ Hz); 9,74 (d, 1H, H-5, $J_{5-4}=7,0$ Hz) ppm

EM, ESI: 336,3, (M⁺+Na):

5.5.1.4. Síntese da monolactama 10



Esquema 27 – Síntese da monolactama 10 a partir da lactama 9

Por tratamento da monolactama **9** (1,80 g; 5,70 mmol), seguindo o protocolo da página 54, referente á síntese de nitrilos, obteve-se o nitrilo **10** (1,60 g; 5,15 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2) com um rendimento de 90%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-*terc*-butildimetilsililoxietil)-4-ciano-3-etil-2-azetidinona (10)

C₁₆H₃₀N₂O₂Si **M_m**: 310,21 g/mol

R_f: 0,45 (Hex./AcOEt 8:2)

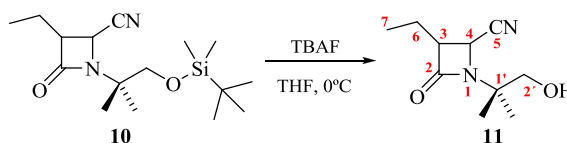
IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2241, 1761, 1112 cm^{-1}

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 0,05 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0,90 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1,11 (t, 3H, H-7, $J_{7-6}=3,3$ Hz); 1,31 e 1,36 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 1,82-2,03 (m, 2H, H-6); 3,14-3,29 (m, 1H, H-3); 3,55 e 3,72 (2d, 2H, H-2', $J_{2'a, 2'b}=10,2$ Hz); 4,40 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,4$ Hz) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) δ : 11,7 (C7); 18,4 (C*-^tBu); 20,9 (C-6); 22,8 (2C, *gem*-Me₂); 23,1 (2C, ^tBuSiMe₂); 25,9 (3C, ^tBuSiMe₂); 43,9 (C-4); 53,8 (C-3); 58,8 (C-1'); 69,0 (C-2'); 117,4 (CN); 168,0 (C-2) ppm

EM, ESI: 333,2 (M⁺+Na).

5.5.1.5. Síntese da monolactama 11



Esquema 28 – Síntese da monolactama 11 por hidrólise da lactama 10

Por tratamento da monolactama **10** (1,60 g; 5,16 mmol) com TBAF, seguindo o protocolo da página 53, referente a hidrólise de éteres silílicos, obteve-se o composto **11** (607 mg; 3,10 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt), com um rendimento de 60%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-hidroxietil)-4-ciano-3-etil-2-azetidinona (11)

C₁₀H₁₆N₂O₂ **M_m**: 196,12 g/mol

R_f: 0,30 (Hex./ACOEt 1:1)

IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3467, 2248, 1761

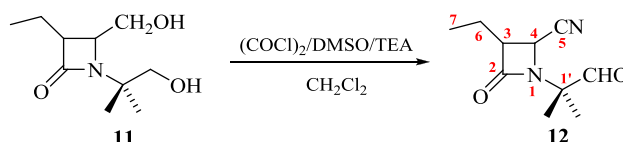
RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 1,13 (t, 3H, H-7, $J_{7-6}=3,3$ Hz); 1,29 e 1,39 (s, 6H, *gem*-Me₂); 1,80-2,02 (m, 2H, H-6); 3,26-3,38 (m, 1H, H-3); 3,60 e 3,64 (2d, 2H, H-2', $J_{2'a, 2'b}=13,2$ Hz); 4,33 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,3$ Hz) ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 11,6 (C-7); 20,6 (C-6); 22,6 (2C, *gem*- Me_2); 42,4 (C-4); 52,9 (C-3); 60,5 (C-1'); 69,4 (C-2'); 116,7 (C-N); 168,5 (C-2) ppm

EM, ESI: 219,1 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

5.5.1.6. Síntese da monolactama 12



Esquema 29 – Síntese da monolactama 12 por reação de Swern aplicada á lactama 11

Seguindo o protocolo da página xx, a oxidação de Swern da monolactama **11** (600 mg; 3,10 mmol) permitiu obter o composto **12** (450 mg; 2,30 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2) com um rendimento de 74%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-formilmetil)-4-ciano-3-etil-2-azetidinona (**12**)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 194,11 g/mol

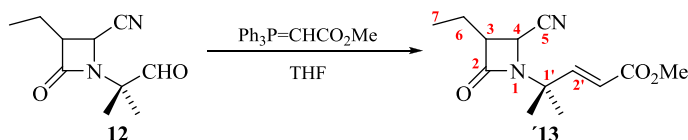
R_f : 0,36 (Hex./ACOEt 8:2)

IV (NaCl) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2248, 1774

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 1,15 (t, 3H, H-7, $J_{7-6}=7,3$ Hz); 1,50 e 1,61 (s, 6H, *gem*- Me_2); 1,81-2,12 (m, 2H, H-6); 3,39-3,50 (m, 1H, H-3); 4,45 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,3$ Hz); 9,46 (s, 1H, CHO) ppm

EM, ESI: 217,0, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 217,0

5.5.1.7. Síntese da monolactama 13



Esquema 30 – Síntese da monolactama 13 por reação de Wittig aplicada á lactama 12

Sobre uma solução do aldeído **12** (450 mg; 2,31 mmol) em 24,0 mL de THF adicionou-se, sob atmosfera de árgon, uma solução de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (850 mg; 2,53 mmol) em 24,0 mL THF anidro e deixou-se em agitação á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon até que por ccf se observe o desaparecimento do material de partida. Em seguida verteu-se sobre uma solução aquosa de NH_4Cl em gelo, decantaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt . Os extratos orgânicos foram lavados com uma solução saturada de NaCl e secos com Na_2SO_4 anidro e o solvente eliminado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{Hex.}/\text{AcOEt}$ 8:2), obtendo-se a monolactama **13** (250 mg; 1,00 mmol) com um rendimento de 43%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-metoxycarbonilmetiliden)-4-ciano-3-etil-2-azetidinona (**13**)

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 250,13 g/mol.

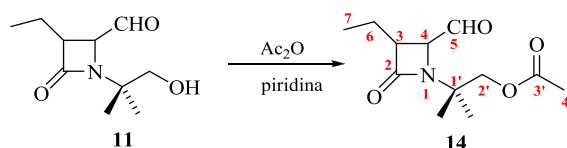
R_f : 0,42 (Hex/AcOEt 7:3)

IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3059, 2235, 1767, 1729, 1112

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 1,12 (t, 3H, H-7, $J=7,3$ Hz); 1,40 e 1,44 (2s, 6H, *gem*- Me_2); 1,80-2,10 (m, 2H, H-6); 3,24-3,39 (m, 1H, H-3); 3,75 (s, 3H, $-\text{COOMe}$); 4,28 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,4$ Hz); 5,89 (d, 1H, H-2', $J_{2'-3'}=15,8$ Hz); 5,89 (d, 1H, H-3', $J_{3'-2'}=15,8$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ : 11,7 (C-7); 20,9 (C-6); 25,5 (2C, *gem*- Me_2); 42,7 (C-4); 52,1 ($-\text{OMe}$); 54,2 (C-3); 58,0 (C-1'); 116,6 (C-5); 120,4 (C-3'); 149,2 (C-2'); 166,6 (C-4'); 167,9 (C-2) ppm.

5.5.2. Preparação da monolactama **14**



Esquema 31 – Síntese da monolactama **14** por acetilação da lactama **11**

Sobre uma solução da monolactama **11** (180 mg; 0,92 mmol) em 4,00 mL de piridina anidra adicionou-se, sob atmosfera de árgon, Ac_2O (0,75 mL; 1,84 mmol) e deixou-se em agitação á temperatura ambiente durante 6 horas. Em seguida, verteu-se sobre

PARTE EXPERIMENTAL

NH₄Cl em gelo, decantaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram lavados com água e secos com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado a pressão reduzida. A mistura reaccional bruta foi usada na reação seguinte sem purificação adicional, obtendo-se a monolactama **14** (200 mg; 0,80 mmol), com um rendimento de 87%.

1-(1',1'-Dimetil-2'-acetil)-4-ciano-3-etil-2-azetidinona (**14**)

C₁₂H₁₈N₂O₃ M_m: 238,13g/mol.

R_f: 0,35 (Hex/AcOEt 7:3)

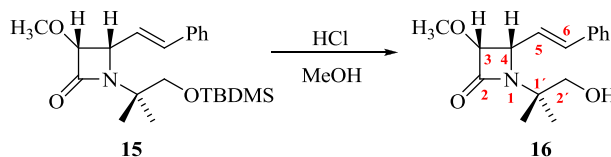
IV (NaCl) v_{max}/cm⁻¹: 2235, 1754, 1729

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 1,10 (t, 3H, H-7, J=7,3 Hz); 1,40 e 1,46 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 1,75-1,99 (m, 2H, H-6); 2,10 (s, 3H, H-4'); 4,03 e 4,23 (2d, 2H, H-2', J_{2'a},_{2'b}=11,4 Hz); 4,36 (d, 1H, H-4, J₄₋₃=5,3 Hz) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ: 11,7 (C-7); 20,7 (C-6); 21,1 (C-4'); 22,1 e 23,3 (2C, *gem*-Me₂); 43,2 (C-4); 53,9 (C-3); 57,54 (C-1'); 68,6 (C-2'); 117,1 (C-5); 120,4 (C-3'); 167,8 (C-2); 170,9 (C-3'); ppm.

5.5.3. Preparação da monolactama **19**

5.5.3.1. Síntese da monolactama **16**



Esquema 32 – Síntese da monolactama **16** por hidrólise da lactama **15**

Sobre uma solução da monolactama **15** (3,00 g; 7,70 mmol) em 116 mL de MeOH, á temperatura ambiente, adicionou-se 9,00 mL de HCl 0,1 M e manteve-se em agitação durante 2 horas. Em seguida, neutralizou-se com NaHCO₃ e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 vezes) e a combinação dos extratos orgânicos foi lavada com uma solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado a pressão reduzida. A mistura reaccional foi fraccionada por

cromatografia em coluna, obtendo-se o composto **16** (1,60 g; 5,80 mmol) com um rendimento de 75%.

1-(1',1'-dimetil-2'-hidroxietil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (16**)**

C₁₆H₂₁NO₃ **M_m**: 275,16 g/mol

Rf: 0,30 (Hex/AcOEt 7:3)

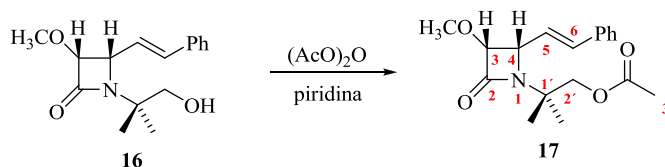
Pf: 106-108 °C (CH₂Cl₂/Hex.)

IV (NaCl) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3408, 1755, 1650, 1130, 760, 700

RMN ¹H, (200 MHz, CDCl₃), δ : 1,20 e 1,23 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 3,44 (s, 3H, OCH₃); 3,62 (d, 2H, H-2', $J_{2'-2''}=4,2$ Hz); 4,40 (dd, 1 H, H-4, $J_{4-3}=4,6$ Hz); 6,25 (dd, 1H, H-5, $J_{5-4}=9,1$ Hz, $J_{5-6}=15,9$ Hz); 6,72 (d, 1H, H-6, $J_{6-5}=15,9$ Hz); 7,30-7,50 (m, 5H, H-Ph) ppm

RMN ¹³C, (50 MHz, CDCl₃), δ : 22,0 e 23,8 (2C, *gem*-Me₂); 58,3 (OCH₃); 59,3 (C-1'); 60,0 (C-4); 69,4 (C-2'); 82,7 (C-3); 125,3 (C-6); 126,5 (2C, C-Ph); 128,6 (2C, C-Ph); 135,9 (C-Ph); 166,8 (C-2) ppm.

5.5.3.2. Síntese da monolactama 17



Esquema 33 – Síntese da monolactama 17 por acetilação da lactama 16

Sobre uma solução da monolactama **16** (1,3g; 4,80 mmol) em 15 mL de piridina anidra adicionou-se, sob atmosfera de árgon, 4,00 mL de (AcO)₂ e deixou-se em agitação á temperatura ambiente durante uma noite. Em seguida, verteu-se sobre uma solução de NH₄Cl concentrada em gelo, decantaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos foram lavados com água e secos com Na₂SO₄. O solvente foi evaporado a pressão reduzida. A mistura reacional bruta foi usada na reação seguinte sem purificação adicional, obtendo-se a monolactama **17** (1,0 g; 3,15 mmol) com um rendimento de 66%.

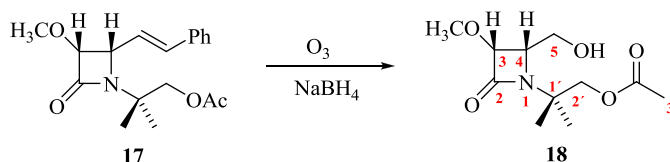
1-(1',1'-dimetil-2'-acetil)-4-[(*E*)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (**17**)

$C_{18}H_{23}NO_4$ M_m : 317,38 g/mol

Rf: 0,2 (Hex/AcOEt 7:3)

RMN 1H , (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 1,34 e 1,38 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 2,06 (s, 3H, H-3'); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 4,75 (m, 2H, H-3 e H-4); 5,30 (s, 2H, H-2'); 6,30 -6,40 (q, 1H, H-5); 6,45 e 6,55 (d, 1H, H-6, $J=xxx$ Hz); 7,25-7,34 (m, 5H, H-Ph) ppm

5.5.3.3. Síntese da monolactama **18**



Esquema 34 – Síntese da monolactama **18** por ozonólise redutiva da lactama **17**

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise redutiva da monolactama **18** (980 g; 3,08 mmol), permitiu obter o composto **19** (340 mg; 1,39 mmol) com um rendimento e 45%.

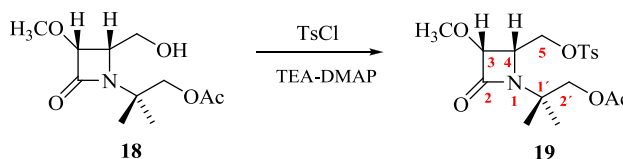
1-(1',1'-dimetil-2'-acetil)-4-[(*E*)-hidroximetil]-3-metoxi-2-azetidinona (**17**)

$C_{11}H_{19}NO_5$ M_m : 245,27 g/mol

Rf: 0,25 (Hex/AcOEt 7:7)

RMN 1H , (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 1,33 e 1,37 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 2,06 (s, 3H, H-3'); 3,57 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (m, 3H, H-4 e H-5); 4,30 (d, 1H, H-3) 4,64 (s, 2H, H-2') ppm.

5.5.3.4. Síntese da monolactama **19**



Esquema 35 – Síntese da monolactama **19** por Tosilação da lactama **18**

A monolactama **18** (340 mg; 1,89 mmol) obtido anteriormente foi dissolvido em 3,00 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 262 mg de cloreto de tosilo e 0,18 mL de TEA, Deixou-se em agitação uma noite á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon. Verteu-se a solução sobre uma solução saturada de NH₄Cl em gelo e extraiu-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt xx), tendo-se obtido o composto **19** (430 mg; 1,35 mmol), com um rendimento de 72%.

1-(1',1'-dimetil-2'-acetil)-4-[(E)-metilbenzen-1-sulfonato]-3-metoxi-2-azetidinona (19)

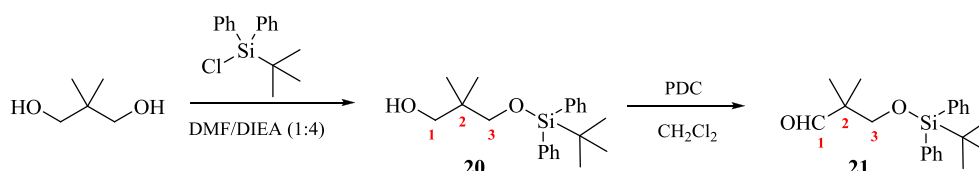
C₁₈H₂₃NO₄ **M_m**: 317,38 g/mol

Rf: 0,42 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ¹H, (200 MHz, CDCl₃), δ: 1,34 e 1,38 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 2,06 (s, 3H, H-3'); 3,41 (s, 3H, OCH₃); 4,75 (m, 2H, H-3 e H-4); 5,30 (s, 2H, H-2'); 6,30 -6,40 (q, 1H, H-5); 6,45 e 6,55 (d, 1H, H-6, *J*=xxx Hz); 7,25-7,34 (m, 4H, H-Ph) ppm.

5.5.4. Preparação da bilactama 27

5.5.4.1. Síntese do composto 21



Esquema 36 – Síntese do composto 20 e 21 a partir do 2,2-dimetilpropan-1,3-diol

A proteção seletiva do 2,2-dimetilpropan-1,3-diol (1,04 g; 10,0 mmol), seguindo o protocolo descrito na página 51 referente á proteção de álcoois com TBDPSCl, durante uma noite, permitiu obter quantitativamente o composto **20** (3,40 g; 10,0 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2).

3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**20**)

$C_{21}H_{30}O_2Si$ M_m : 342,55 g/mol

R_f : 0,3 (Hex/AcOEt 8:2)

RMN^1H , (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 0,90 (s, 6H, *gem*-Me₂); 1,08 (s, 9H, ^tBuSiPh₂); 3,48 (s, 2H, H-3); 3,52 (d, 2H, H-1, *J*=5,4 Hz); 7,40-7,70 (m, 10H, ^tBuSiPh₂) ppm.

Dissolveu-se composto **20** (1,80 g; 5,00 mmol) em 25,0 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 3,70 g de PDC. Deixou-se em agitação, á temperatura ambiente durante uma noite. Filtrou-se sobre celite® e evaporou-se o solvente a pressão reduzida.

O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 9:1) tendo-se obtido o aldeído **21** (740 mg; 2,17 mmol), com um rendimento de 43%.

3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2,2-dimetilpropanal (**21**)

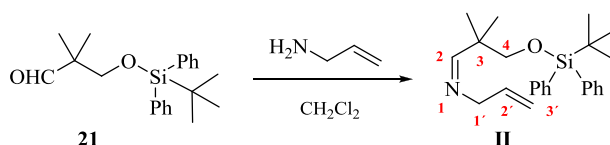
$C_{21}H_{28}O_2Si$ M_m : 340,53 g/mol

R_f : 0,6 (Hex/AcOEt 8:2)

RMN^1H , (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 1,21 (m, 6H, *gem*-Me₂ e 9H, ^tBuSiPh₂); 3,73 (s, 2H, H-3); 7,40-8,05 (m, 10H, ^tBu-SiPh₂); 9,63 (s, 1H, CHO) ppm

$RMN^{13}C$, (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 18,91 (2C, *gem*-Me₂); 19,63 (3C, ^tBuSiPh₂); 27,11 (^tBu-SiPh₂); 48,66 (C-2); 69,18 (C-3); 128,06-135,93 (10C, ^tBuSiPh₂); 205,87 (C=O) ppm.

5.5.4.2. Síntese da imina **II**



Esquema 37 – Síntese da imina **II** a partir do composto **21** e da alilamina

O tratamento da alilamina (234 mg; 4,10 mmol) com o aldeído **21**, seguindo o procedimento geral de formação de iminas descrito na página 51, permitiu obter a imina **II** (1,50 g; 3,90 mmol), com um rendimento de 95%.

(*Z*)-*N*-(3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2,2-dimetilpropilideno)prop-2-en-1-amina (**II**)

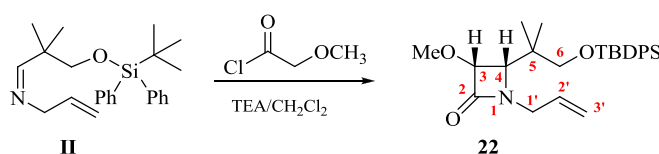
C₂₄H₃₃NOSi **M_m**: 379,81 g/mol

Rf: 0,7 (Hex/AcOEt 8:2)

IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3100, 2942, 1696, cm^{-1}

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 1,08 (s, 9H, ^tBuSiPh₂); 1,13 (s, 6H, *gem*-Me₂); 3,55 (s, 2H, H-4), 4,04 (d, 1H, H-2); 5,10 (m, 2H, H-3'); 6,00 (m, 1H, H-2'); 7,57-7,82 (m, 10H, ^tBuSiPh₂) ppm.

5.5.4.3. Síntese da monolactama 22



Esquema 38 – Síntese da monolactama 22 por reação de Staudinger da imina II

Por reação da imina **II** (4,00 g; 11,0 mmol) com cloreto do ácido metoxiacético (1,20 mL), seguindo o procedimento da reação de Staudinger descrita na página 52, sob atmosfera de argon durante 2 horas, obteve-se a monolactama **22** (3,61 g; 8,00 mmol), que foi purificada por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 98:2), com um rendimento de 73%.

(3*R*, 4*S*)-1-(prop-2'-en)-4-(5,5-dimetil-6-*terc*butildifenilsililoxi)-3-metoxi-2-azetidinona (**22**)

C₂₇H₃₇NO₃Si **M_m**: 451,25 g/mol

Rf: 0,6 (Hex/AcOEt 7:3)

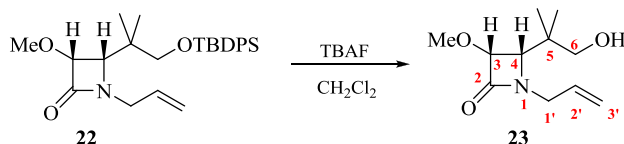
IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3100, 2961, 1748, 1106

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 1,05 (s, 9H, ^tBuSiPh₂); 1,11 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 3,43 (d, 1H, H-6a, *J*=9,8 Hz) 3,47 (s, 3H, OCH₃); 3,63 (d, 1H, H-6a, *J*=9,8 Hz); 3,91 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₃=5,3 Hz); 4,04 (dt, 2H, H-1', *J*= 5,2 Hz e *J*=1,4 Hz); 4,44 (d, 1H, H-3, *J*₃₋₄=5,3 Hz); 5,04 (d, 1H, H-3'b, *J*=17,0 Hz e *J*=1,4 Hz); 5,13 (dd, 1H, H-3'a, *J*=10,0 Hz e *J*=1,3 Hz); 5,67 (ddd, 1H, H-2', *J*=5,6 Hz, *J*=10,0 Hz e *J*=17,0 Hz); 7,39-7,65 (m, 10H, ^tBuSiPh₂) ppm.

PARTE EXPERIMENTAL

RMN ^{13}C , (50 MHz CDCl_3) δ : 19,65-22,60 (2C, *gem*- Me_2); 27,25 (3C, $^t\text{BuSiPh}_2$); 39,01 (C-5); 44,54 (C-1'); 59,57 (OCH_3); 63,27 (C-3); 70,76 (C-6); 84,88 (OCH_3); 118,70 (C-3'); 127,31-135,98 (10C, $^t\text{BuSiPh}_2$); 169,33 (C-2) ppm.

5.5.4.4. Síntese da monolactama 23



Esquema 39 – Síntese da monolactama 23 por hidrólise da lactama 22

Por tratamento da monolactama **22** (2,00 g; 4,40 mmol) com TBAF, seguindo o protocolo indicado na página 53, referente a hidrólise de éteres silílicos com TBAF, obteve-se o composto **23** (810 mg; 3,80 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 1:1), com um rendimento de 86%.

(3*R*, 4*S*)-1-(prop-2'-en)-4-(5,5-dimetil-6-hidroxietil)-3-metoxi-2-azetina (23)

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ M_m : 213,27 g/mol

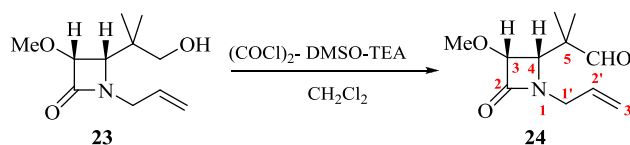
R_f : 0,2 (Hex./AcOEt 1:1)

IV (NaCl) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3429, 3090, 1741.

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 1,44 (s, 6H, *gem*- Me_2); 3,58 (s, 3H, OCH_3); 3,64 (d, 1H, H-6a, $J=7,0$ Hz); 3,73 (d, 1H, H-6b, $J=7,0$ Hz); 3,79 (d, 1H, H-4, $J=5,2$ Hz); 4,15 (dt, 1H, H-1'a, $J=1,4$ Hz e $J=5,2$ Hz); 4,24 (dt, 1H, H-1'b, $J=1,4$ Hz e $J=5,2$ Hz); 4,55 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=5,1$ Hz); 5,23-5,31 (m, 2H, H-3'); 5,69 (m, 1H, H-2') ppm

RMN ^{13}C , (50 MHz CDCl_3) δ : 21,80 e 22,51 (2C, *gem*- Me_2); 38,73 (C-5); 44,63 (C-1'); 59,73 (OCH_3); 64,41 (C-4); 69, 59 (C-6); 84,58 (C-3); 119,23 (C-3'); 131,94 (C-2'); 168,84 (C=O) ppm.

5.5.4.5. Síntese da monolactama 24



Esquema 40 – Síntese da monolactama 24 por reação de Swern da lactama 23

Seguindo o procedimento descrito na página 54, a oxidação de Swern da monolactama **23** (800 mg, 3,80 mmol), permitiu obter o composto **24** (400 mg, 1,90 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2), com um rendimento de 50%.

(3*R*, 4*S*)-1-(prop-2'-en)-4-(5,5-dimetil-5-formilmetil)-3-metoxi-2-azetidinona (**24**)

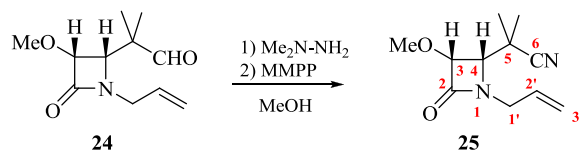
$C_{11}H_{17}NO_3$ M_m : 211,26 g/mol

R_f : 0,2 (Hex./AcOEt 7:3)

RMN 1H (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,17 (s, 6H, *gem*-Me₂); 2,39 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=5,1$ Hz); 3,95 (dd, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,1$ Hz); 5,19 (m, 2H, H-3'); 5,69 (m, 1H, H-2'); 9,52 (s, 1H, CHO) ppm

RMN ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$) δ : 22,63 e 19,99 (2C, *gem*-Me₂); 44,51 (C-1'); 47,54 (C-5); 59,75 (OCH₃); 62,97 (C-4); 84,49 (C-3); 119,48 (C-3'); 131,49 (C-2'); 168,85 (C-2) e 204,70 (CHO) ppm.

5.5.4.6. Síntese da monolactama 25



Esquema 41 – Síntese da monolactama 25 a partir da lactama 24

Seguindo o procedimento da página 54, a transformação do aldeído **24** (400 mg, 1,90 mmol), permitiu obter o nitrilo **25** (104 mg, 0,50 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3) com um rendimento de 26%.

(3*R*, 4*S*)-1-(pro-2'-en)-4-(5-cianometil-5,5-dimetil)-3-metoxi-2-azetidinona (25)

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ M_m : 208,26 g/mol

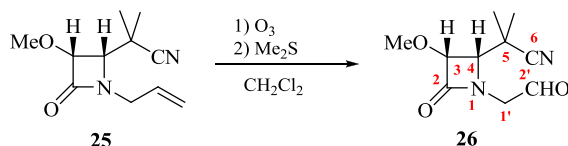
R_f : 0,5 (Hex./AcOEt 7:3)

IV (NaCl) ν_{max}/cm^{-1} : 3000, 2200, 1767.

RMN 1H (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,44 (s, 6H, *gem*-Me₂); 3,58 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,1$ Hz); 4,19 (dd, 2H, H-1', $J=5,2$ Hz e $J=15,6$ Hz); 4,55 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=5,1$ Hz); 5,28 (m, 2H, H-3'); 5,69 (m, 1H, H-2') ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$) δ : 23,03 e 23,66 (2C, *gem*-Me₂); 34,12 (C-5); 44,02 (C-1'); 59,98 (OCH₃); 62,79 (C-4); 84,51 (C-3); 120,19 (C-3'); 123,62 (CN); 130,95 (C-2'); 167,91 (C-2) ppm.

5.5.4.7. Síntese da monolactama 26



Esquema 42 – Síntese da monolactama 26 por ozonólise da lactama 25

Seguindo o procedimento da página 53, a ozonólise cianolactama **25** (110 mg; 0,50 mmol) permitiu obter o composto **26** (86 mg; 0,41 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna, com um rendimento e 82%.

(3*R*, 4*S*)-1-(formilmetil)-4-(5-cianometil-5,5-dimetil)-3-metoxi-2-azetidinona (26)

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ M_m : 210,23 g/mol

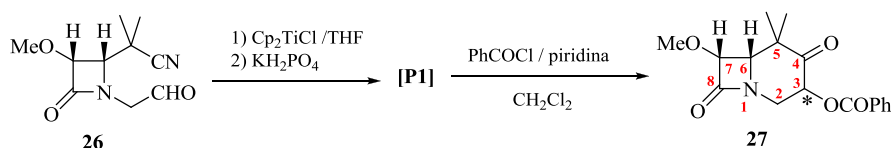
R_f : 0,30 (Hex./AcOEt 7:3)

IV (NaCl) ν_{max}/cm^{-1} : 2248, 1754, 1716

RMN 1H (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,41 (2s, 6H, *gem*-Me₂); 3,56 (s, 3H, OCH₃); 4,04 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=5,2$ Hz); 4,48 (s, 2H, H-1'); 4,73 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=5,2$ Hz); 9,55 (d, 1H, CHO, $J=6,0$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$) δ : 22,24 e 23,69 (2C, *gem*-Me₂); 34,26 (C-5); 50,98 (C-1'); 60,057 (OCH₃); 63,99 (C-4); 84,79 (C-3); 123,61 (CN); 168,91 (C-2); 195,04 (C-2') ppm.

5.5.4.8. Reação da monolactama 26 com Cp_2TiCl



Esquema 43 – Síntese da bilactama 27 por adição de Cp_2TiCl e posterior adição de cloreto de benzoílo

Seguindo o protocolo descrito na página 52 referente á adição inversa de Cp_2TiCl , obteve-se o produto **P1** a partir do cianoaldeído **26** (86,0 mg; 0,40 mmol), que foi posteriormente tratado com 1,20 mL cloreto de benzoílo durante xx horas, seguindo o protocolo da página 52 O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, tendo-se obtido a bilactama **27** (50,0 mg; 0,15 mmol) como um conjunto de epímeros em C_3 e com um rendimento de 38%.

(6*R*, 7*S*)-3 benzoil-4-oxo-5,5-dimetil-7-metoxi-carbacefamicina (27)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 210,23 g/mol

R_f : 0,5 (Hex./AcOEt 7:3)

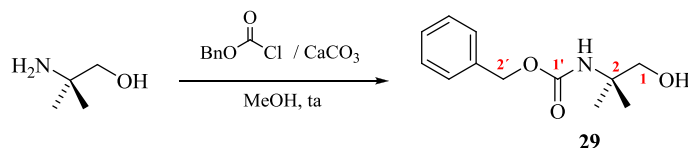
IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 1767 e 1722

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 11,24 e 1,46 (2s, 6H, *gem*- Me_2); 3,23 (dd, 1H, H-2a, $J_{2a-3}=11,2$ Hz e $J_{2a-2b}=12,4$ Hz); 3,45 (d, 2H, H-6, $J_{6-7}=4,5$ Hz); 3,58 (s, 3H, OCH_3); 4,60 (dd, 1H, H-2, $J_{2b-3}=8,0$ Hz e $J_{2b-2a}=12,4$ Hz); 4,73 (d, 1H, H-7, $J_{7-6}=4,5$ Hz); 5,78 (dd, 1H, H-3, $J_{3-2b}=8,0$ Hz e $J_{3-2a}=11,2$ Hz); 7,44-0,05 (m, 5H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 19,82 e 20,32 (2C, *gem*- Me_2); 43,94 (C-5); 59,59 (C-2); 61,66 (OCH_3); 69,49 (C-6); 87,35 (C-3); 128,72-133,94 (5C; C-Ph); 165,23 (C-1'); 203,89 (C-4) ppm.

5.5.5. Preparação do cianocarbamato 31

5.5.5.1. Síntese do carbamato 29



Esquema 44 – Síntese do carbamato 29 por proteção do 2-amino-2,2-dimetiletanol com cloroformato de benzilo

Seguindo o protocolo descrito na página 52, a proteção do 2-amino-2,2-dimetiletanol (773 mg; 8,70 mmol) com cloroformato de benzilo permitiu obter em 2 horas o carbamato **29** (1,80 g; 8,00 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex.: AcOEt 8:2), com um rendimento de 92%.

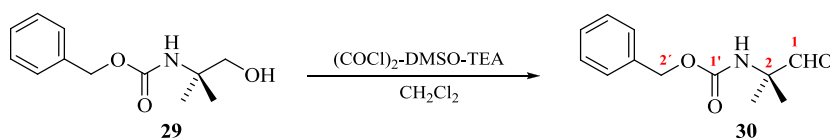
N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de benzilo (**29**)

$C_{12}H_{17}NO_3$ M_m : 223,27 g/mol

Rf: 0,33 (Hex./AcOEt 9:1)

RMN 1H , (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,28 (s, 6H, *gem*-Me₂); 3,60 (s, 2H, H-1); 4,99 (s, 1H, OH); 5,06 (s, 2H, H-2'); 7,34 (s, 5H, H-Ph) ppm.

5.5.5.2. Síntese do carbamato 30



Esquema 45 – Síntese do carbamato 30 por reação de Swern do composto 29

Seguindo o protocolo descrito na página 54 a oxidação de Swern do álcool **29** (1,70 g, 7,50 mmol) permitiu obter o aldeído **30** (1,20g, 5,40 mmol), com um rendimento de 72%, que foi utilizado sem purificar na reação seguinte.

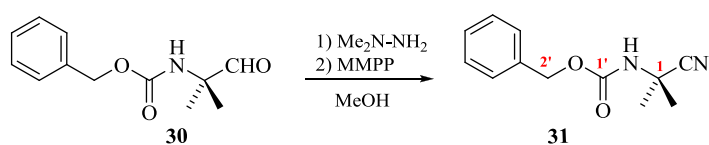
N-(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de benzilo (**30**)

$C_{12}H_{15}NO_3$ M_m : 221,25 g/mol

Rf: 0,11 (Hex./AcOEt 7:3)

RMN 1H , (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,38 (s, 6H, *gem*-Me₂); 5,09 (s, 2H, H-2'); 5,30 (s, 1H, NH); 7,35(m, 5H, H-Ph); 9,43 (s, 1H, CHO) ppm.

5.5.5.3. Síntese do carbamato 31



Esquema 46 – Síntese do carbamato 31 a partir do carbamato 30

Seguindo o protocolo descrito na página 54, a transformação do aldeído **30** (1,20 g; 5,40 mmol) permitiu obter o nitrilo **31** (1,12 g; 5,13 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex.:AcOEt 7:3), tendo-se conseguido um rendimento de 95 %.

N-(1-ciano-1-metiletil) carbamato de benzilo (**31**)

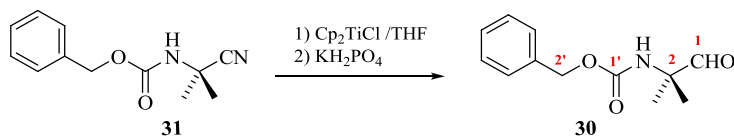
$C_{12}H_{14}N_2O_2$ M_m : 218,25 g/mol

Rf: 0,60 (Hex./AcOEt 4:6)

RMN 1H , (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,64 (s, 6H, *gem*-Me₂); 5,11 (s, 2H, H-2'); 5,50 (s, 1H, NH); 7,32(m, 5H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 27,57 (2C, *gem*-Me₂); 47,25 (C-1); 67,47(C-2'); 121,37 (CN); 128,50 (5C, C-Ph); 135,9 (C*Ph); 154,73 (C=O) ppm.

5.5.6. Reação do cianocarbamato 31 com Cp_2TiCl



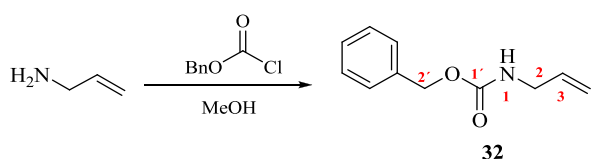
Esquema 47 – Síntese do carbamato 30 por adição de Cp_2TiCl

PARTE EXPERIMENTAL

Seguindo o protocolo descrito na página 55 referente à adição inversa de Cp_2TiCl , obteve-se o aldeídocarbamato **30** (130 mg; 0,60 mmol) a partir do cianoacarbamato **31** (440 mg; 2,00 mmol), com um rendimento de 45%.

5.5.7. Preparação do cianocarbamato **34**

5.5.7.1. Síntese do carbamato **32**



Esquema 48 – Síntese do carbamato **32** por proteção da alilamina com cloroformato de benzilo

Por tratamento da alilamina (1,20 mL; 15,0 mmol) com cloroformato de benzilo (2,60 mL; 18,0 mmol), seguindo o protocolo descrito na página 52 referente à proteção de aminas, obteve-se o composto **32** (2,60 g; 14,0 mmol) cromatograficamente puro, com um rendimento de 93%

Alilcarbamato de benzilo (**32**)

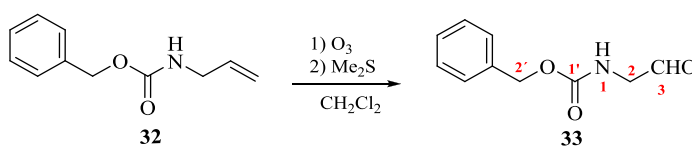
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ M_m : 191,23 g/mol

Rf: 0,80 (Hex./AcOEt 9:1)

IV (NaCl) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3338, 3100, 2929

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 3,63 (t, 2H, H-2); 4,80 (s, 1H, NH); 5,09(s, 2H, H-2'); 5,14-5,22 (m, 2H, H-4); 5,90 (m, 1H, H-3); 7,34 (m, 5H, H-Ph) ppm.

5.5.7.2. Síntese do carbamato **33**



Esquema 49 – Síntese do carbamato **33** por ozonólise do carbamato **32**

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise do **32** (1,40 g; 7,50 mmol) permitiu obter o aldeído **33** (1,39 g; 7,20 mmol) com um rendimento de 96%.

***N*-(2-oxoetil) carbamato de benzilo (**33**)**

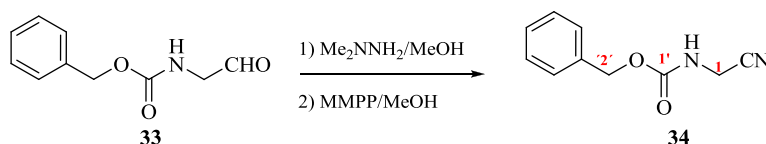
C₁₀H₁₁NO₃ **M_m**: 193,20 g/mol

Rf: 0,5 (Hex./AcOEt 4:6)

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) **δ**: 4,12 (d, 2H, H-2, *J* = 5,1 Hz); 5,13 (s, 2H, H-2'), 7,25-7,35 (m, 5H, H-Ph); 8,06 (s, 1H, NH); 9,65 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) **δ**: 40,37 (C-2); 67,52 (C-2'); 128,27-128,81 (5C, C-Ph); 138,0 (C*-Ph); 163,47 (C-1'); 136,95 (C-3) ppm.

5.5.7.3. Síntese do carbamato **34**



Esquema 50 – Síntese do carbamato **34** a partir do carbamato **33**

Seguindo o protocolo da página 54, a transformação do aldeído **33** (1,40 g; 7,00 mmol), permitiu obter o nitrilo **34** (420 mg; 2,20 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3) com um rendimento de 31%.

***N*-(cianometil) carbamato de benzilo (**34**)**

C₁₀H₁₀N₂O₂ **M_m**: 190,07 g/mol

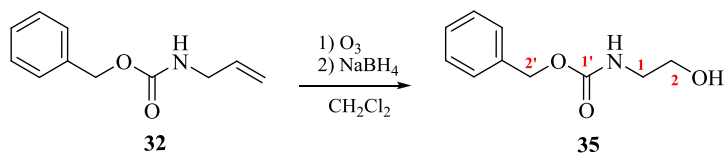
Rf: 0,60 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) **δ**: 3,99 (d, 2H, H-1, *J* = 6,1 Hz); 5,12 (s, 2H, H-2'); 5,84 (s, 1H, NH); 7,34-7,41 (m, 5H, H-Ph) ppm

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) **δ**: 29,70 (C-2); 67,98 (C-2'); 116,73 (CN); 128,53-128,90 (5C, C-Ph); 135,88 (C*-Ph); 156,25 (C-1') ppm.

5.5.8. Preparação do cianocarbamato 37

5.5.8.1. Síntese do carbamato 35



Esquema 51 – Síntese do carbamato 35 por ozonólise redutiva do carbamato 32

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise do alceno **32** (1,80 g; 9,50 mmol), permitiu obter o composto **35** (1,72 g; 9,10 mmol) com um rendimento e 96%.

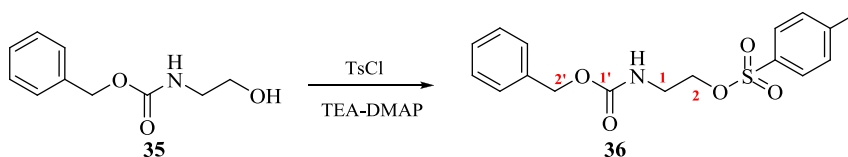
N-(2-hidroxietil)carbamato de benzilo (**35**)

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ M_m : 190,07 g/mol

R_f : 0,3(Hex./AcOEt 7:3)

RMN 1H , (200 MHz $CDCl_3$) δ : 3,32 (t, 2H, H-1); 3,62 (m, 2H, H-2); 3,77 (s, 1H, OH); 5,08 (s, 2H, H-2'); 5,40 (s, 1H, NH); 7,35-7,36 (m, 5H, H-Ph) ppm.

5.5.8.2. Síntese do carbamato 36



Esquema 52 – Síntese do carbamato 36 por tosilção do carbamato 35

Dissolveu-se o álcool **35** (1,73 g; 9,10 mmol) obtido anteriormente em 20,0 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se cloreto de tosilo (1,90 g; 10,0 mmol) e 1,40 mL de TEA. Deixou-se em agitação uma noite á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon. Verteu-se a solução sobre uma solução saturada de NH_4Cl em gelo e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na_2SO_4 . O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3), tendo-se obtido o composto **36** (2,11 g; 6,30 mmol), com um rendimento de 69%.

N-{2-[(4-metilbenzenosulfonil)oxi]etil} carbamato de benzilo **36**

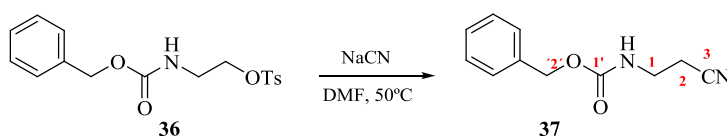
C₁₇H₁₉NO₅S **M_m**: 335,07 g/mol

Rf: 0,6 (Hex./AcOEt 1:1)

IV, ν : 3357, 2922, 2390, 1716, 1170 cm⁻¹

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 2,44 (s, 3H, CH₃); 3,50 (q, 2H, H-1); 4,09 (t, 2H, H-2); 5,08 (s, 2H, H-2'); 5,30 (s, 1H, NH); 7,31-7,75 (m, 9H, H-Ph) ppm.

5.5.8.3. Síntese do carbamato 37



Esquema 53 – Síntese do carbamato 37 por reação de substituição com ião cianeto no carbamato 36

Seguindo o protocolo da página 54, a substituição nucleófila com CN⁻ do composto **36** (1,00g; 3,00 mmol) permitiu obter o nitrilo **37** (600 mg; 2,90 mmol) que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./ACOEt 8:2), com um rendimento de 97%.

N-(2-cianoetil) carbamato de benzilo (**37**)

C₁₁H₁₂N₂O₅ **M_m**: 200,23 g/mol

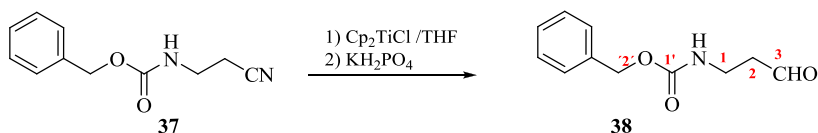
Rf: 0,6 (Hex./AcOEt 1:1)

IV (NaCl) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3331, 2968, 2267

RMN ¹H, (200 MHz CDCl₃) δ : 2,53 (t, 2H, H-2, $J_{2'-2''} = 6,2$ Hz); 3,38 (q, 2H, H-1); 5,07 (s, 2H, H-2'); 5,62 (s, 1H, NH); 7,33 (m, 5H, H-Ph) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) δ : 18,85 (C-3); 37, 32 (C-2); 67,19 (C-2'); 118,60 (CN); 128,54 (5C, C-Ph); 136,46 (C*-Ph); 156,70 (C-1') ppm.

5.5.9. Reação do cianocarbamato 37 com Cp₂TiCl



Esquema 54 – Síntese do carbamato 38 por adição inversa de Cp_2TiCl ao carbamato 37

Seguindo o protocolo descrito na página 55 referente á adição direta de Cp_2TiCl , obteve-se o aldeídocarbamato **38** (350 mg; 1,68 mmol) a partir do cianoacarbamato **37** (600 mg; 2,90 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3), com um rendimento de 58%.

N-(3-oxopropil) carbamato de benzilo (**38**)

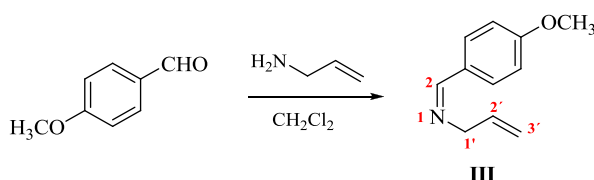
$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ M_m : 207,23 g/mol

Rf: 0,7 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 2,60 (t, H, H-2); 3,43 (q, 2H, H-1); 5,11 (s, 2H, H-2'); 7,35 (m, 5H, H-Ph); 9,82 (s, 1H, CHO) ppm.

5.5.10. Preparação da Monolactama **41**

5.5.10.1. Síntese da imina **III**



Esquema 55 – Síntese da imina **III** a partir da alilamina

A imina **III** foi preparada a partir da alilamina (1,00 mL; 13,0 mmol) e do *p*-metoxibenzaldeído (1,50 mL; 13,0 mmol) seguindo o protocolo geral de formação de iminas da página 51. Obteve-se a imina **III** (1,98 g; 11,3 mmol) com um rendimento de 87%.

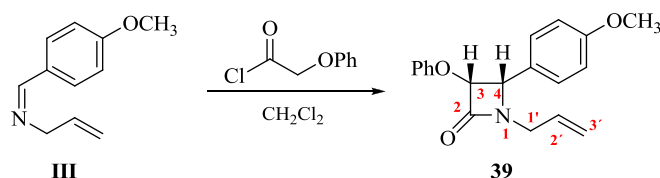
(*Z*)-[(4-metoxifenil)metilideno] (pro-2'-eno) amina (imina **III**)

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ M_m : 175,23 g/mol

Rf: 0,70 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H, OCH_3); 4,21(d, 2H, $\text{H-1}'$, $J=5,8$ Hz); 5,17(t, 3H, $\text{H-3}'$); 5,96-6,15 (m, 1H, $\text{H-2}'$); 6,88 - 7,82 (m, 4H, H-Ph); 8,22 (s, 1H, H-1) ppm.

5.5.10.2. Síntese da monolactama 39



Esquema 56 – Síntese da monolactama 39 por reação de Staudinger da imina III

Por reação da imina **III** (1,90 g; 11,3 mmol) com cloreto do ácido fenoxiacético (moles? 2,30 g), seguindo o procedimento da reação de Staudinger da página 52, sob atmosfera de árgon durante 2h30, obteve-se a monolactama **39** (3,15 g; 10,2 mmol), que foi purificada por cromatografia em coluna (Hex/AcOEt 98:2 e 9:1), com um rendimento de 90%,

(3R, 4S)- 1-(pro-2'-eno)- 4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-2-azetidina (39)

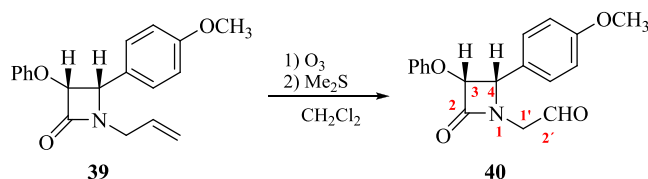
$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ M_m : 309,14 g/mol

Rf: 0,6 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 3,46 (dd, 2H, $\text{H-1}'$, $J_{1'-2}=7,2$ Hz e $J_{1'-a-1'b}=15,4$ Hz); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 4,92 (d, 1H, H-4 , $J_{4-3}=4,4$ Hz); 5,15 (m, 2H, $\text{H-3}'$); 5,42 (d, 1H, H-3 , $J_{3-4}=4,4$ Hz); 5,72 (m, 1H, $\text{H-2}'$); 6,79-7,15 (m, 9H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 42,73 ($\text{C-1}'$); 55,17 (OCH_3); 61,43 (C-4); 81,99 (C-3); 113,71 e 115,55 (2C, C-Ph); 119,14 ($\text{C-3}'$); 121,93-129,22 (3C, C-Ph); 129,92 ($\text{C}^*\text{-Ph}$); 130,88 ($\text{C-2}'$); 156,99 e 159,86 (2C, $\text{C}^*\text{-Ph}$); 165,75 (C-2) ppm.

5.5.10.3. Síntese da monolactama 40



Esquema 57 – Síntese da monolactama 30 por ozonólise da lactama 39

PARTE EXPERIMENTAL

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise do composto **39** (500 mg; 1,60 mmol) permitiu obter a monolactama **40** (280 mg; 0,90 mmol) com um rendimento de 56%.

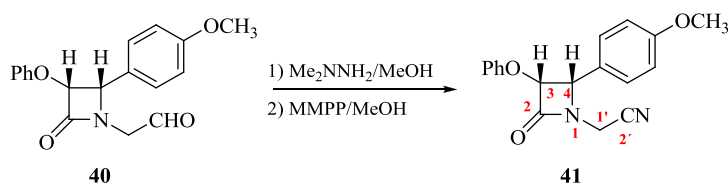
(3*R*, 4*S*)- 1-(oxoetil)- 4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-- 2-azetidinona (**40**)

C₁₈H₁₇NO₄ **M_m**:311,33 g/mol

R_f: 0,3 (Hex./AcOEt 9:1)

RMN ¹H (200 MHz CDCl₃) δ: 2,62 (s, 3H, OCH₃); 3,27 (s, 2H, H-1'); 5,13 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₃=3,8 Hz); 5,63 (d, 1H, H-3, *J*₃₋₄=3,8 Hz); 6,90-7,50 (m, 5H, H-Ph); 9,53 (s, 1H, CHO) ppm.

5.5.10.4. Síntese da monolactama **40**



Esquema 58 – Síntese da monolactama **41** por transformação da lactama **40**

Seguindo o protocolo da página 54, a transformação do aldeído **40** (300 mg; 0,90 mmol) permitiu obter a cianolactama **41** (110 mg; 0,36 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2) com um rendimento de 40%.

(3*R*, 4*S*)- 1-(cianometil)- 4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-- 2-azetidinona (**41**)

C₁₈H₁₆N₂O₃ **M_m**:308,33 g/mol

R_f: 0,2 (Hex./AcOEt 8:2)

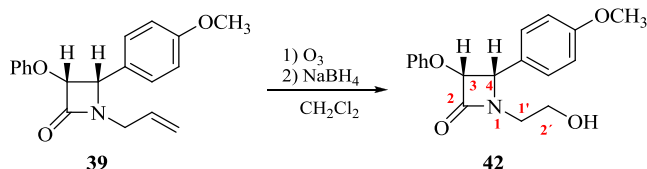
IV, ν : 2384 e 1774 cm⁻¹

RMN ¹H (200 MHz CDCl₃) δ: 3,76 (s, 3H, OCH₃); 4,43 (s, 2H, H-1'), 5,06 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₃ = 4,6 Hz); 5,51 (d, 1H, H-3, *J*₃₋₄ = 4,6 Hz); 7,79-7,20 (m, 9H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50MHz CDCl_3) δ : 28,1 (C-1'); 55,51 (OCH_3); 62,7 (C-4); 83,1 (C-3); 115,8 (CN); 123,0 (C*-Ph); 130,2 (C*-Ph); 156,9 (C-Ph); 165,58 (C-2) ppm.

5.5.11. Preparação da monolactama 44

5.5.11.1. Síntese da monolactama 42



Esquema 59 – Síntese da monolactama 42 por ozonólise redutiva da lactama 39

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise do composto **39** (1,50 g; 4,80 mmol) permitiu obter o composto **42** (750 mg; 2,40 mmol) com um rendimento de 50%.

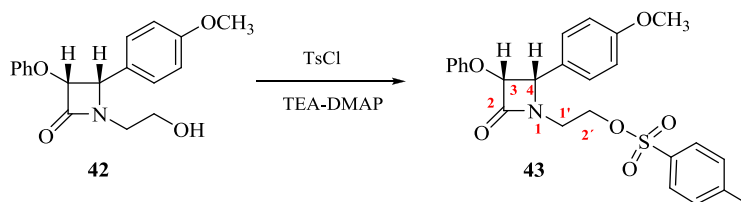
(3*R*, 4*S*)-1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-2-azetidinona (**42**)

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ M_m : 313,35 g/mol

R_f : 0,2 (Hex./AcOEt 4:6)

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 2,52-2,73 (m, 2H, H-1'); 3,30 (m, 2H, H-2'); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,12 (d, 1H, H-4, $J_{4,3}=3,2$ Hz); 5,41 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}=3,2$ Hz); 6,75-7,31 (m, 9H, H-Ph) ppm.

5.5.11.2. Síntese da monolactama 43



Esquema 60 – Síntese da monolactama 43 por tosilação da lactama 42

O composto **42** (500 mg; 1,60 mmol) obtido anteriormente foi dissolvido em 3,50 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se 300 mg de cloreto de tosilo e 0,20 mL de TEA. Deixou-se em agitação uma noite á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon. Ver-teu-se a solução sobre NH₄Cl em gelo e extraiu-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com água e seca com Na₂SO₄. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3), tendo-se obtido a monolactama **43** (440 mg; 0,96 mmol), com um rendimento de 60%.

(3*R*, 4*S*)-1-[[4-(4-metilbenzenosulfonil)oxi]etil]-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-2-azetidinona (**43**)

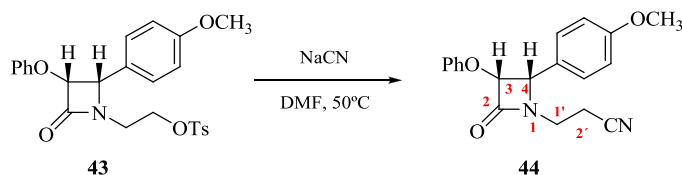
C₂₅H₂₅NO₆S M_m: 467,53 g/mol

R_f: 0,7 (Hex./AcOEt 4:6)

RMN ¹H (200 MHz CDCl₃) δ: 2,45 (s, 3H, CH₃); 3,09 (m, 2H, H-1'); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (m, 2H, H-2'); 4,96 (d, 1H, H-4, J₄₋₃ = 4,4 Hz); 5,36 (d, 1H, H-3, J₃₋₄ = 4,4 Hz); 6,69-7,72 (m, 14H, H-Ph) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) δ: 21,92 (CH₃); 39,15 (C-1'); 55,45 (OCH₃); 62,94 (C-2'); 67,13 (C-4); 82,43 (C-3); 114,04-130,24 (13C, C-Ph); 145,51 e 160,22 (2C, C*-Ph); 166,39 (C-2) ppm.

5.5.11.3. Síntese da monolactama 44



Esquema 61 – Síntese da monolactama 44 por substituição da lactama 43 com ião cianeto

Seguindo o protocolo da página 54, a substituição nucleofílica com CN^- do composto **43** (450 mg; 0,90 mmol) permitiu obter a cianolactama **44** (130 mg; 0,40 mmol), que foi purificada por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2), com um rendimento de 44%.

(3*R*, 4*S*)-1-(cianoetil)-4-(4-metoxifenil)-3-fenoxi-2-azetidinona (44**)**

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 322,36 g/mol

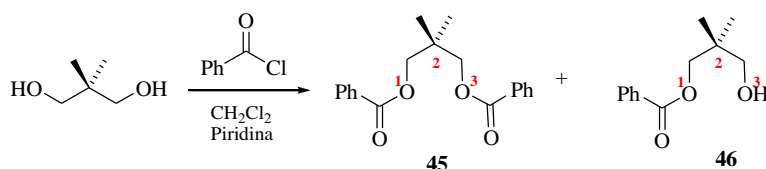
R_f : 0,4 (Hex./AcOEt 1:1)

RMN ^1H , (200 MHz CDCl_3) δ : 2,57 (dd, 2H, H-2', $J_{2'-1}=6,6$ Hz e $J_{2'-a-2'b}=13,1$ Hz); 3,26 (m, 2H, H-1'); 3,75 (s, 3H, OCH_3); 5,08 (d, 1H, H-4, $J_{4-3}=4,1$ Hz); 5,48 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=4,0$ Hz); 6,71-7,30 (m, 9H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 17,21 (C-2'); 36,48 (C-1'); 55,48 (CH_3); 62,85 (C-4); 82,50 (C-3); 114,20 (4C, C-Ph); 115,73 (C-Ph); 117,72 (CN); 122,37-130,28 (4C, C-Ph); 156,98 (C*-Ph); 160,42 (C*-Ph); 166,37 (C-2) ppm.

5.5.12. Preparação do cianoéster **48**

5.5.12.1. Síntese do composto **45 e **46****



Esquema 62 – Síntese dos compostos **45** e **46** por proteção da 2,2-dimetilpropano-1,3-diol com cloreto de benzoílo

Dissolve-se o 2,2-dimetilpropano-1,3 diol (5,20 g; 50,0 mmol) em 50,0 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 6,00 mL de piridina e 8,00 mL de cloreto de benzoílo. Deixou-se em agitação 3 horas a 0°C . Dissolveu-se em AcOEt e verteu-se a solução sobre gelo. Extraíu-se com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com uma solução de HCl 2M. Verteu-se sobre solução saturada de NH_4Cl em gelo e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 . O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 9:1), tendo-se obtido o diéster **45** (4,05 g; 13,0 mmol) e o éster **46** (3,70 g, 17,8 mmol), com um rendimento de 26% 36% respectivamente.

Benzoato de 3-(benzoiloxi)-2,2-dimetil propil (45)

$C_{19}H_{20}O_4$ M_m : 312,36 g/mol

R_f : 0,5 (Hex./AcOEt 7:3)

RMN (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,17 (s, 6H, *gem*-Me₂); 4,25 (s, 4H, H-1 e H-3); 7,46-8,06 (m, 10H, H-Ph) ppm.

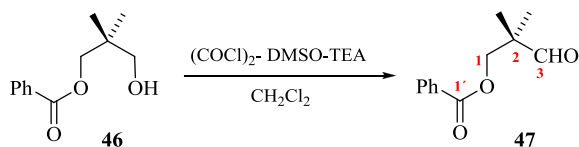
benzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (46)

$C_{12}H_{16}O_3$ M_m : 208,25 g/mol

R_f : 0,5 (Hex./AcOEt 7:3)

RMN (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,49 (s, 6H, *gem*-Me₂); 4,29 (s, 2H, H-3); 5,25 (s, 2H, H-1); 7,26-8,11 (m, 5H, H-Ph) ppm.

5.5.12.2. Síntese do composto 47



Esquema 63 – Síntese do composto 47 por reação de Swern do composto 46

Seguindo o protocolo descrito na página 54, a oxidação de Swern do composto **46** (3,70 g; 17,8 mmol) permitiu obter o derivado aldeídico **47** (2,80 g; 13,6 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 8:2), com um rendimento de 77%.

benzoato de 2,2-dimetil-3-oxopropilo (47)

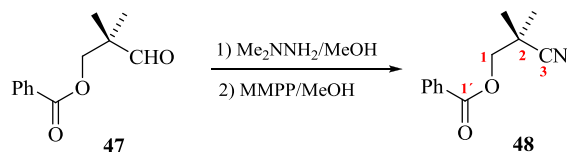
$C_{12}H_{14}O_3$ M_m : 206,09 g/mol

R_f : 0,7 (Hex./AcOEt 7:3)

RMN 1H (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,21 (s, 6H, *gem*-Me₂); 4,36 (s, 2H, H-1); 7,42-8,00 (m, 5H, H-Ph); 9,63 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$) δ : 19,18 (2C, *gem*-Me₂); 46,79 (C-2); 68,55 (C-1); 128,66-133,44 (6C, C-Ph); 166,39 (C₃); 203,61 (C-1') ppm.

5.5.12.3. Síntese do composto 45 e 46



Esquema 64 – Síntese do composto 48 por transformação do composto 47

Seguindo o protocolo da página 54, a transformação do composto **47** (3,00 g; 13,6 mmol), permitiu obter o derivado ciano **48** (2,52 g; 12,4 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 7:3) com um rendimento de 91%.

Benzoato de 2-ciano-2,2-dimetiletilo (**48**)

$C_{12}H_{13}NO_2$ M_m : 203,24 g/mol

R_f : 0,6 (Hex./AcOEt 7:3)

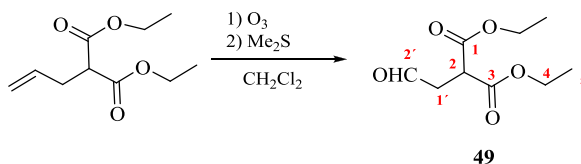
IV, ν : 3000, 2241 e 1729 cm^{-1}

RMN 1H (200 MHz $CDCl_3$) δ : 1,44 (s, 6H, *gem*-Me₂); 4,25 (s, 2H, H-1); 7,39-8,09 (m, 5H, H-Ph) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$) δ : 23,83 (2C, *gem*-Me₂); 33,19 (C-2); 69,44 (C-1); 123,13 (C-3); 128,13-133,70 (6C, C-Ph); 165,95 (C-1') ppm.

5.5.13. Preparação do cianoester 50

5.5.13.1. Síntese do composto 49



Esquema 65 – Síntese do composto 49 por ozonólise do dietilmalonato

PARTE EXPERIMENTAL

Seguindo o protocolo descrito na página 53, a ozonólise do dietil 2-alilmalonato (1,00 mL; 5,00 mmol) permitiu obter o composto **49** (1,00 g; 4,90 mmol) com um rendimento e 99%.

2-(2-oxoetil) malonato de dietilo (**49**)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ M_m : 202,20 g/mol

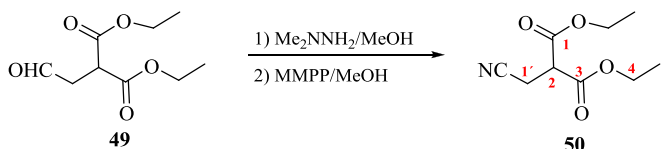
R_f : 0,6 (Hex./AcOEt 7:3)

IV, ν : 2987, 2371 e 1729 cm^{-1}

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 1,71 (m, 6H, 2H-5); 2,99 (dd, 2H, H-1', $J=1,6$ e $J=7,0$ Hz); 3,76 (t, 1H, H-2); 4,09 (m, 4H, 2H-4); 9,66 (d, 1H, CHO, $J=1,8$ Hz) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 14,97 (2C, 2C-5); 42,40 (C-1'); 45,81 (C-2); 62,01 (2C, 2C-4); 168,6 (2C, 2C-1); 198,56 (C-2') ppm.

5.5.13.2. Síntese do composto 50



Esquema 66 – Síntese do composto 50 por transformação do composto 40

Seguindo o protocolo da página 54, a transformação do composto **49** (1,00 g; 4,90 mmol), permitiu obter o derivado ciano **50** (300 mg; 1,50 mmol), que foi purificado por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 9:1) com um rendimento de 31%.

2-(cianometil) malonato de dietilo **50**

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$ M_m : 199,2 g/mol

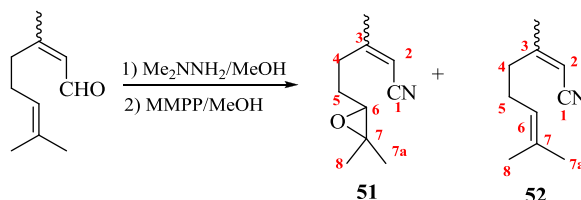
R_f : 0,2 (Hex./AcOEt 8:2)

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 1,28 (dd, 6H, 2H-5, $J=7,6$ Hz e $J=6,6$ Hz); 2,88 (d, 2H-1', $J_{1-2}=7,4$ Hz); 3,68 (t, 2H, 2H-2, $J_{2-1}=7,4$ Hz); 4,25 (m, 4H, 2H-4) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 14,18 (2C, 2C-5); 17,15 (C-1'); 48,22 (C-2); 62,83 (2C, 2C-4); 116,99 (CN); 166,68 (2C, 2C-3) ppm.

5.5.14. Preparação do cianocarbonilo 54

5.5.14.1. Síntese do epóxido 51 e do composto 52



Esquema 67 – Síntese do composto 51 e 52 por transformação do citral

Seguindo o protocolo da página 54, a transformação do *cis*- e *trans*-citral (0,90 mL; 5,00 mmol) permitiu obter epoxinitrilo **51** (400 mg; 2,40 mmol) e o nitrilo **52** (200 mg; 1,30 mmol), que foram purificados por cromatografia em coluna (Hex./AcOEt 9:1 e 95:5 respectivamente) com um rendimento de 48% 26% respectivamente.

5-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-3-metilpent-2-enonitrilo (**51**)

C₁₀**H**₁₅**NO** **M**_m:165,23 g/mol

R_f: 0,2 (Hex./AcOEt 9:1)

RMN ¹**H** (200 MHz CDCl₃) **δ**: 1,26 e 1,30 (2s, 6H, H-7a e H-8); 1,69 (m, 2H, H-5); 2,08 (d, 2H, H-4, *J*=1,4 Hz); 2,66 (m, 1H, H-7); 5,17 (dd, 1H, H-2, *J*=2,4 Hz e *J*=1,2 Hz) ppm.

RMN ¹³**C** (50 MHz CDCl₃) **δ**: 18,97 (CH₃); 24,97 (2C, C-7a e C-8); 26,87 (C-5); 35,73 (C-4); 58,67 (C-7); 63,35 (C-6); 96,04 (C-2); 117,20 (CN) ppm.

(2Z)-3,7-dimetilocta-2,6-dienonitrilo (**52**)

C₁₀**H**₁₅**N** **M**_m:149,23 g/mol

R_f: 0,6 (Hex./AcOEt 9:1)

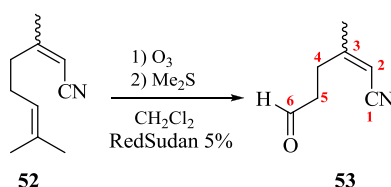
RMN ¹**H** (200 MHz CDCl₃) **δ**: 1,59 e 1,66 (2s, 6H, H-7a e H-8); 1,87 (s, 3H, H-3a); 2,02 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₅=1.1 Hz); 2,16 (m, 2H, H-5); 4,96 (m, 1H, H-6); 5,06 (dd, 1H, *cis*H-2 e *trans*H-2, *J*=2,4 Hz e *J*=1,1 Hz) ppm.

RMN ¹³**C** (50 MHz CDCl₃) **δ**: 17,86 e 21,22 (2C, C-7a e C-8); 23,09 (C-3a); 25, 84 e 26,38 (2C, *trans*C-5- e *cis* C-5); 36,48 (*cis*C-4); 38,76 (*trans*C-4); 95,42 e 96,00 (2C, *cis*

PARTE EXPERIMENTAL

C-2 e *trans*C-2); 117,20 (CN); 117,48 (C-6); 122,39 e 122,43 (2C, *cis* C-3 e *trans*C-3); 133,48 e 133,50 (2C, *cis* C-7 e *trans* C-7) ppm.

5.5.14.2. Síntese do composto 53



Esquema 68 – Síntese do composto 53 por ozonólise do composto 52

Dissolveu-se o nitrilo **52** (200 mg; 1,50 mmol) em 30,0 mL de CH₂Cl₂, adicionou-se 1,00 mL de solução Red Sudan 5% em EtOH e seguiu-se o mesmo procedimento que para a ozonólise com Me₂S descrito na página 53. Obteve-se o composto **53** (173 mg; 1,05 mmol), com um rendimento de 70%.

3-metil-6-oxohex-2-enonitrilo (53)

C₁₀H₁₅NO M_m: 165,23 g/mol

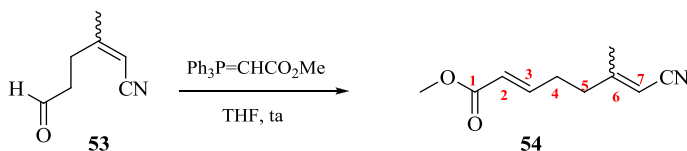
R_f: 0,4 (Hex./AcOEt 7:3)

IV, ν: 3429, 2922, 2248 e 1787 cm⁻¹

RMN ¹H (200 MHz CDCl₃) δ: 1,84 e 1,97 (2s, 6H, *cis*-H-3a e *trans*-H-3a); 2,43 (2d, 2H, H-4, J₄₋₅=7,8 Hz); 2,45 (t, 2H, H-5, J₅₋₄=7,1 Hz); 5,07 (dd, 1H, *cis*-H-2 e *trans*-H-2, J=1,3 Hz e J=6,8 Hz); 9,07 (d, 1H, CHO, J=1,5 Hz)

RMN ¹³C (50 MHz CDCl₃) δ: 21,26 (*trans*-C-3a); 22,99 (*cis*-C-3a); 28,57 (*cis*-C-4); 30,49 (*trans*-C-4); 40,97 e 41,33 (2C, *cis*-C-5 e *trans*-C-5); 96,18 e 96,96 (2C, *cis*-C-2 e *trans*-C-2); 117,02 (CN); 163,38 e 163,62 (2C, *cis*-C-3 e *trans*-C-3); 200,22 (CHO) ppm.

5.5.14.3. Síntese do composto 54



Esquema 69 – Síntese do composto 54 por reação de Wittig do composto 53

Sobre uma solução do cianocarbonilo **53** (173 mg; 1,05 mmol) em 11,0 mL de THF adicionou-se, sob atmosfera de árgon, uma solução de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (386 mg; 0,8 mmol) em 11,0 mL THF anidro e deixou-se em agitação á temperatura ambiente e em atmosfera de árgon até que por ccf se observasse o desaparecimento do material de partida. Em seguida verteu-se sobre uma solução saturada de NH_4Cl em gelo, decantaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt . Os extratos orgânicos foram lavados com NaCl e secos com Na_2SO_4 anidro e o solvente eliminado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna ($\text{Hex.}/\text{AcOEt}$ 8:2), obtendo-se o cianocarbonilo **54** (121 mg; 0,63 mmol) com um rendimento de 60%.

7-ciano-6-metilhepta-2,6-dienoato de metilo (54)

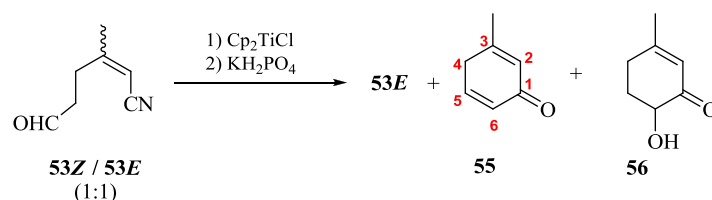
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ M_m : 193,24 g/mol

R_f : ($\text{Hex.}/\text{AcOEt}$ 7:3)

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 1,93 e 2,07 (2s, 3H, *cis*-H-6a e *trans*-H-6a); 2,39 (m, 2H, H4); 2,58 (t, 2H, H-5, $J_{5-4}=7,5$ Hz); 3,74 (s, 3H, H-1'); 5,16 (s, 1H, H-7); 5,87 (d, 1H, H2, $J_{2-3}=15,6$ Hz); 6,91 (m, 1H, H-3) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 20,97 e 22,84 (*cis* e -C-6a); 29,40 e 29,90 (*cis* e *trans* C-4); 36,47 e 34,67 (*cis* e *trans* C-5); 51,55 e 51,69 (*cis* e *trans* C-1'); 96,92 e 96,21 (*cis* e *trans* C-7); 116,81 (CN); 122,27 e 122,29 (*cis* e *trans* C-2); 146,38 e 146,44 (*cis* e *trans* C-3) 163,15 e 163,29 (*cis* e *trans* C-6) 166,60 e 166,63 (*cis* e *trans* C-1) ppm.

5.5.15. Reação do cianocarbonilos 53 com Cp_2TiCl



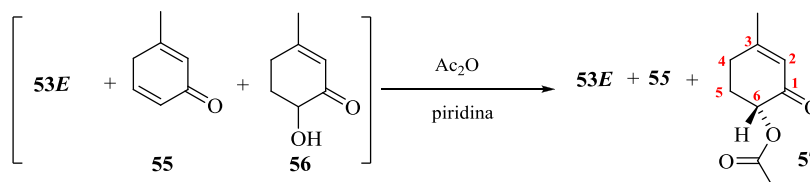
Esquema 70 – Síntese dos compostos 55 e 56 por adição inversa de Cp_2TiCl ao composto 53

Seguindo o protocolo descrito na página 54 referente á adição direta de Cp_2TiCl , obteve-se um bruto de reação que contém o composto 55, 56 e o material de partida

PARTE EXPERIMENTAL

inalterado, a partir do cianoacarbamato **53** (346 mg; 2,05 mmol), que foi acetilado na reação seguinte

5.5.16. Preparação do composto **57**



Esquema 71 – Síntese do composto **57** por acetilação do bruto de reação que contem **53E**, **55** e **56**

Sobre uma solução da mistura dos compostos **53**, **55** e **56** (200 mg) em 1,00 mL de piridina anidra adicionou-se, sob atmosfera de árgon, Ac_2O (0,40 mL; 0,90 mmol) e deixou-se em agitação á temperatura ambiente durante uma noite. Em seguida, verteu-se sobre uma solução saturada de NH_4Cl em gelo, decantaram-se as fases e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos foram lavados com água e secos com Na_2SO_4 . O solvente foi evaporado a pressão reduzida. O bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se o composto **57** (100 mg; 0,60 mmol).

(Z)-3-metilciclohexa-2,5-dien-1-ona (**55**)

$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ M_m :108,60 g/mol

R_f : (Hex./AcOEt 7:3)

RMN^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 2,05 (s, 3H, H-3a); 2,96-3,01 (2s, 2H, H-4); 6,28 (s, 1H, H-2); 6,40-6,50 (m, 1H, H-5); 6,40-6,50 (m, 1H, H-6) ppm.

RMN^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ :21,1 (C-3a); 41,3 (C-4); 130,3 (C-2) 130,8 (C-6); 135,1 (C-5); 145,3 (C-3); 190,3 (C-1) ppm.

(R)-4-metil-2-oxociclohex-3-enil acetato (**57**)

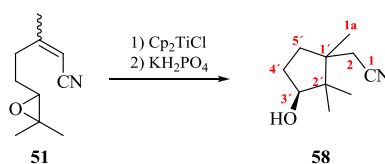
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ M_m :168,19 g/mol

R_f : (Hex./AcOEt 7:3)

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 2,00-2,20 (m, 2H, H-5); 1,62 (s, 3H, H-3a); 2,12-2,21 (m, 2H, H-4); 4,10 (dd, 1H, OH); 4,50 (dd, 1H, H-6, $J=6,0$ Hz e $J=14,0$ Hz); 5,88 (s, 1H, H-2) ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 24,4 (C3-a); 28,5 (C-4); 30,6 (C-5); 73,3 (C-6); 125,6 (C-2); 162,7 (C-3); 170,5 (OCOMe); 190,8 (C-1) ppm.

5.5.17. Reação do epoxinitrilo **51** com Cp_2TiCl



Esquema 72 – Síntese do composto **58** por adição inversa de Cp_2TiCl ao composto **51**

Seguindo o protocolo descrito na página 54 referente à adição direta de Cp_2TiCl , obteve-se o composto **58** (67,0 mg; 0,4 mmol), a partir do epoxinitrilo **51** (110 mg; 0,70 mmol), com um rendimento de 51%.

2-((3'S)-3'-hidroxi-1',2',2'-trimentilciclopentil) acetonitrilo (**57**)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ M_m : 168,19 g/mol

R_f : (Hex./AcOEt 7:3)

IV, ν : 3396; 2948; 2248 cm^{-1}

RMN ^1H (200 MHz CDCl_3) δ : 0,83 (s, 6H, H-2'a e H-2'b); 1,05 (s, 3H, H-1'a), 1,20-1,65 (m, 4H, H-5 e H-4); 2,62 (dd, 2H, H-2); 3,86 (t, 1H, H-3') ppm.

RMN ^{13}C (50 MHz CDCl_3) δ : 17,20 (C-1'a); 22,57 (2C, C-2'a e C-2'b); 27,30 (C-1); 30,15 (C-4'); 34,90 (C-5'); 44,50 (C-1); 80,89 (C-3'); 119,56 (C-N) ppm.

CAPITULO VI

ANEXOS

Ia

C[C@H](CO)C=N/C=C/c1ccccc1

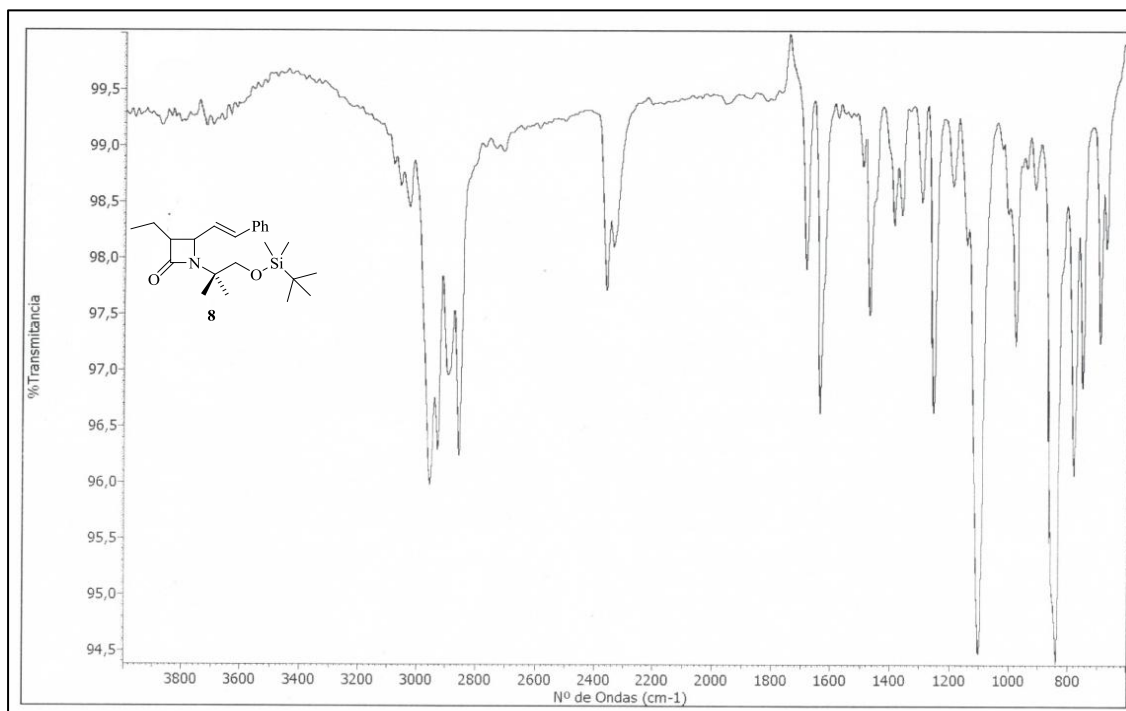
8.93462

3.52462

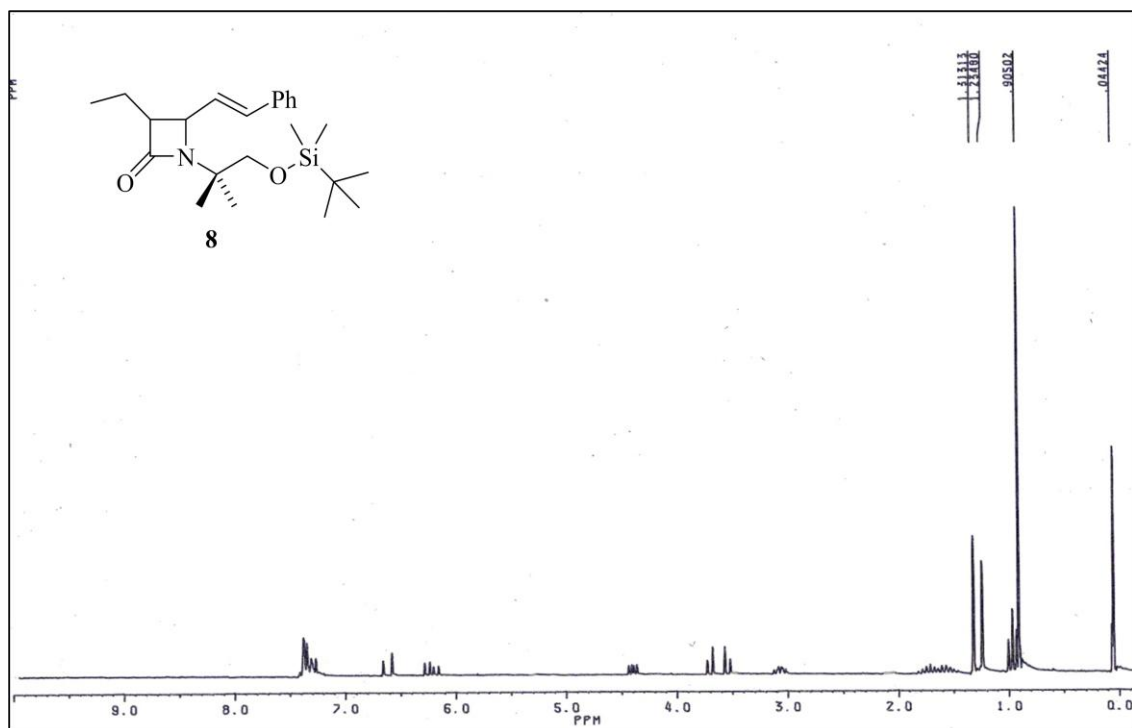
1.21281

PPM

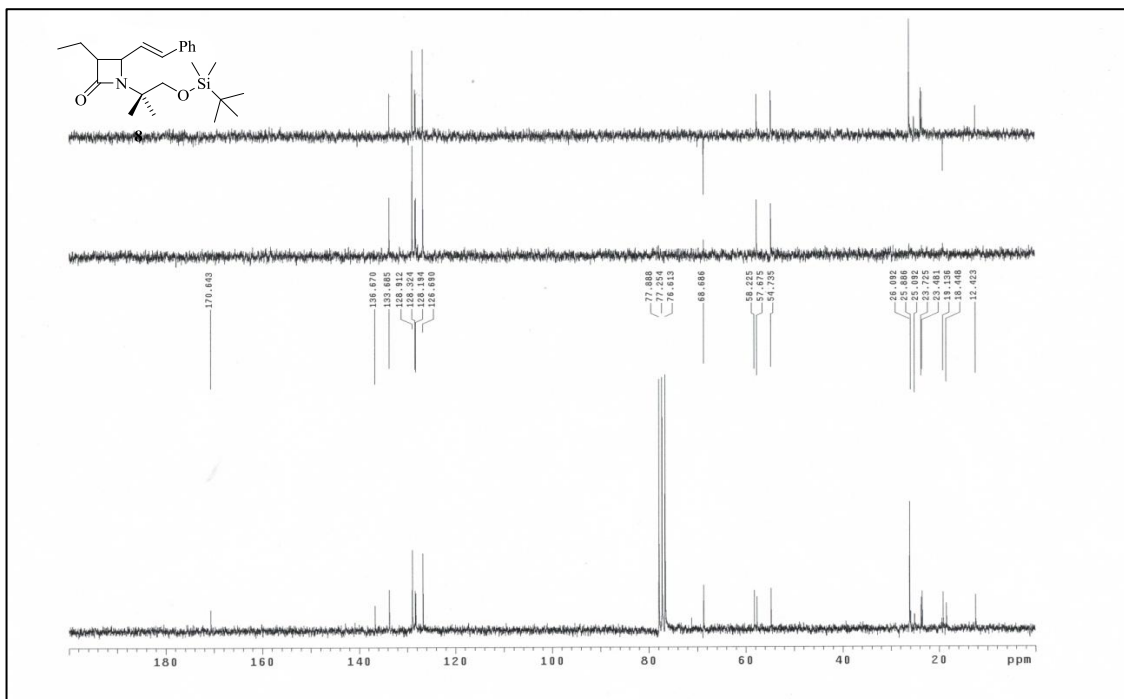
[illegible]



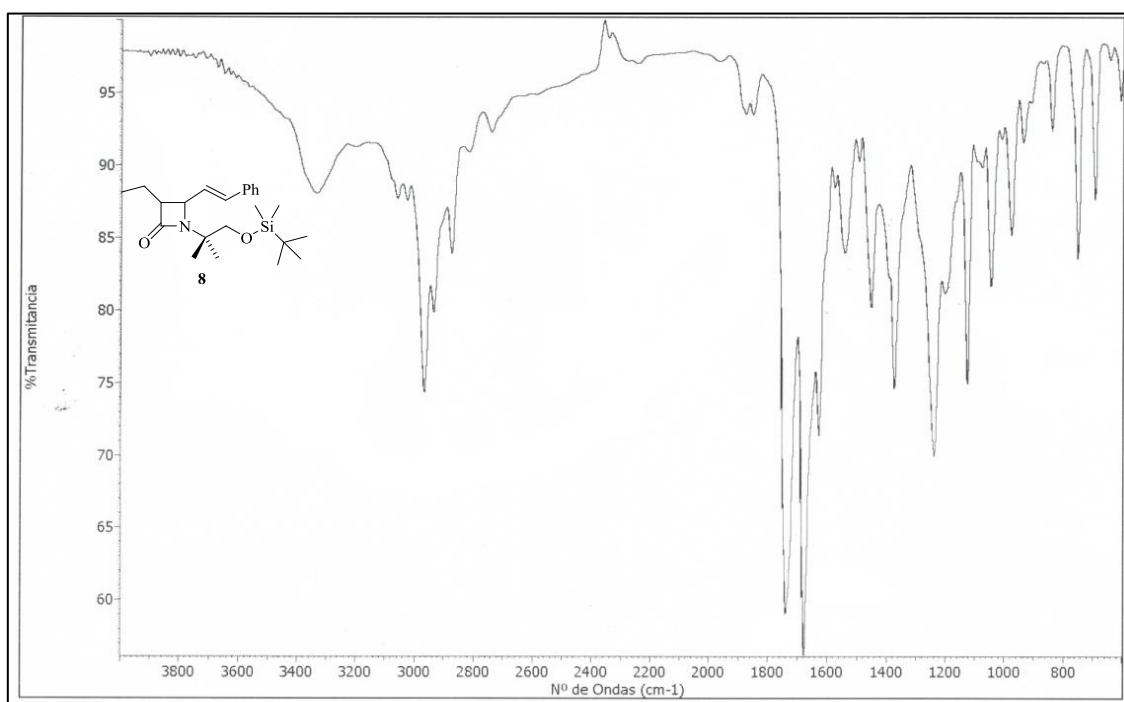
Espectro 3 – Espectro IV da imina I



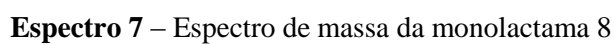
Espectro 4 – Espectro RMN 1H da monolactama 8

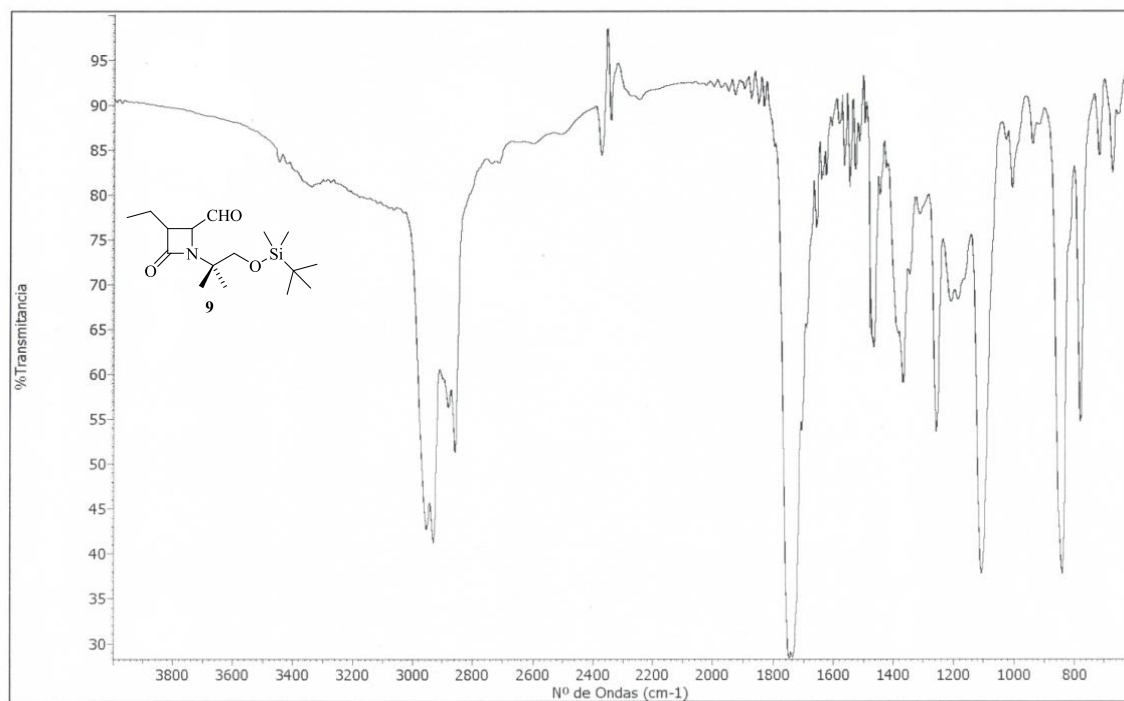


Espectro 5 – Espectro RMN ¹³C e DEPT da monolactama 13

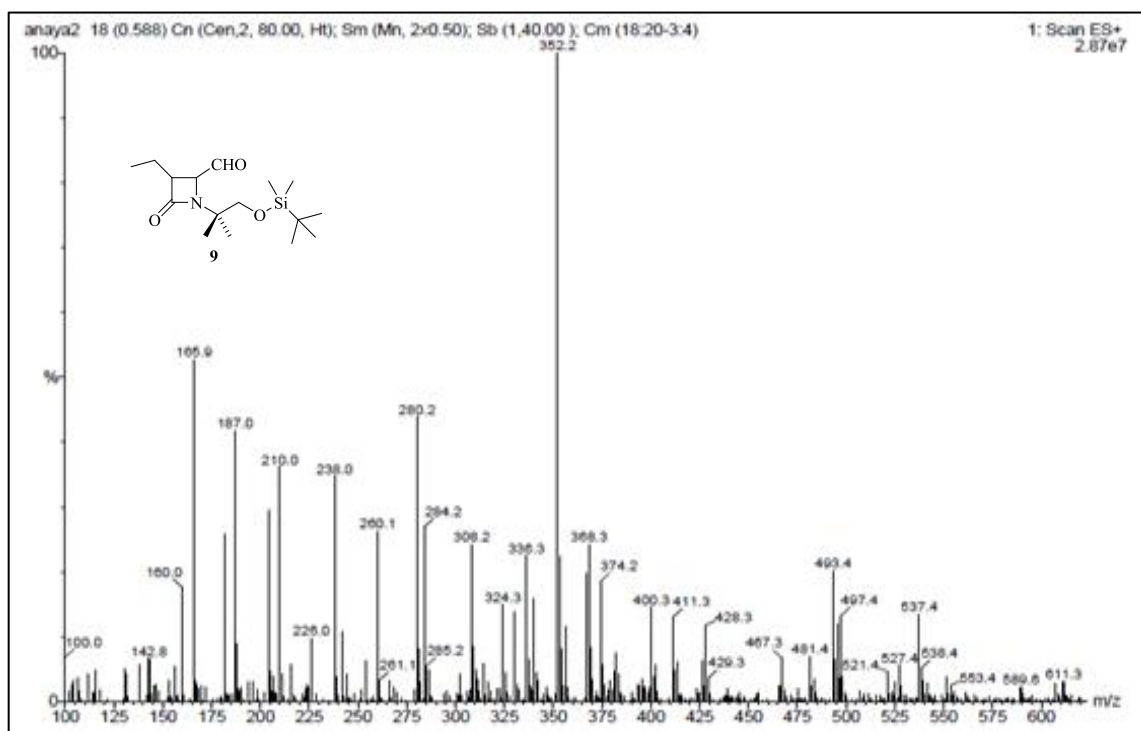


Espectro 6 – Espectro IV da monolactama 8

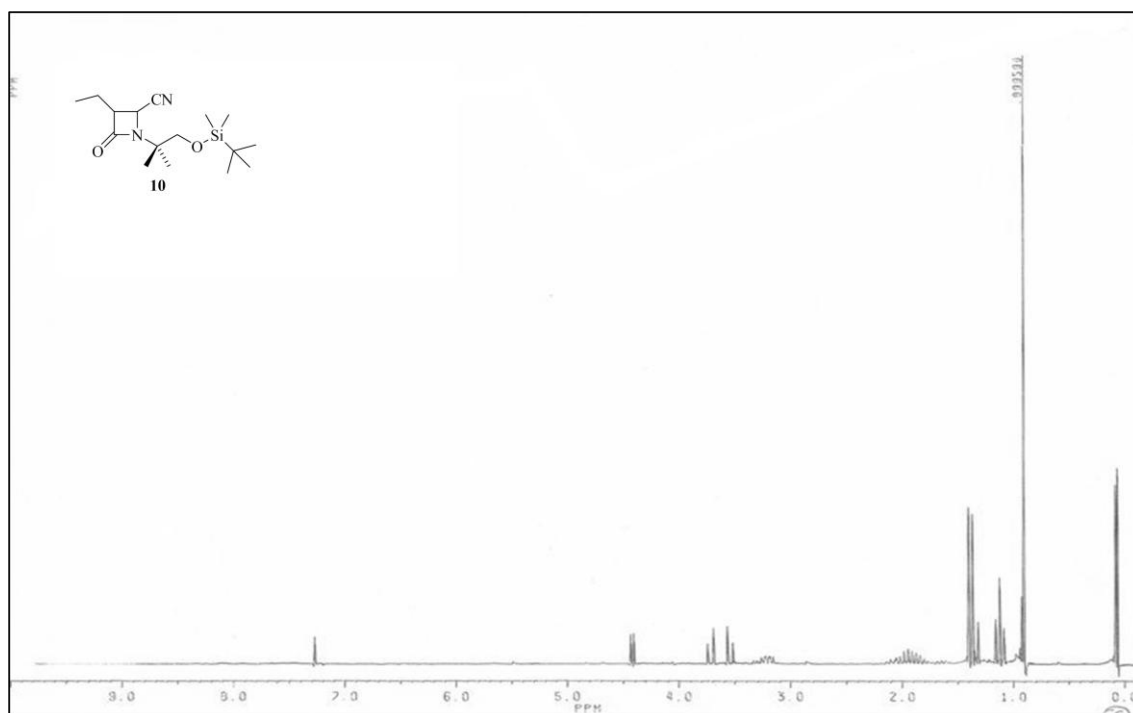




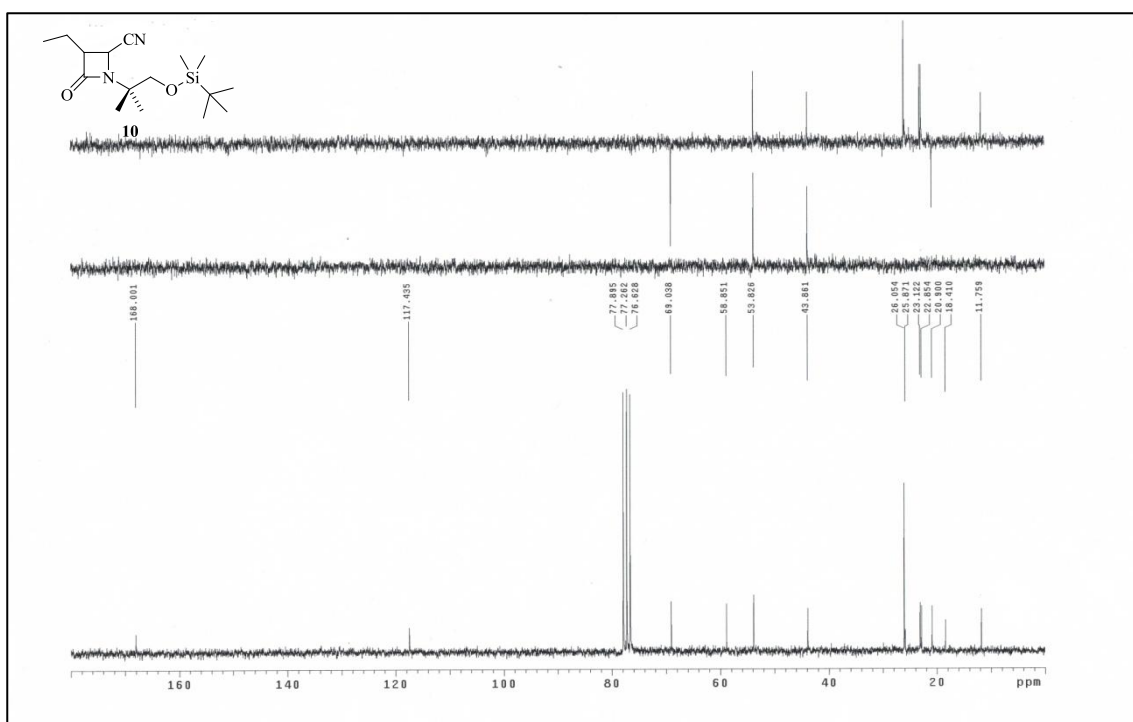
Espectro 9 – Espectro IV da monolactama 9



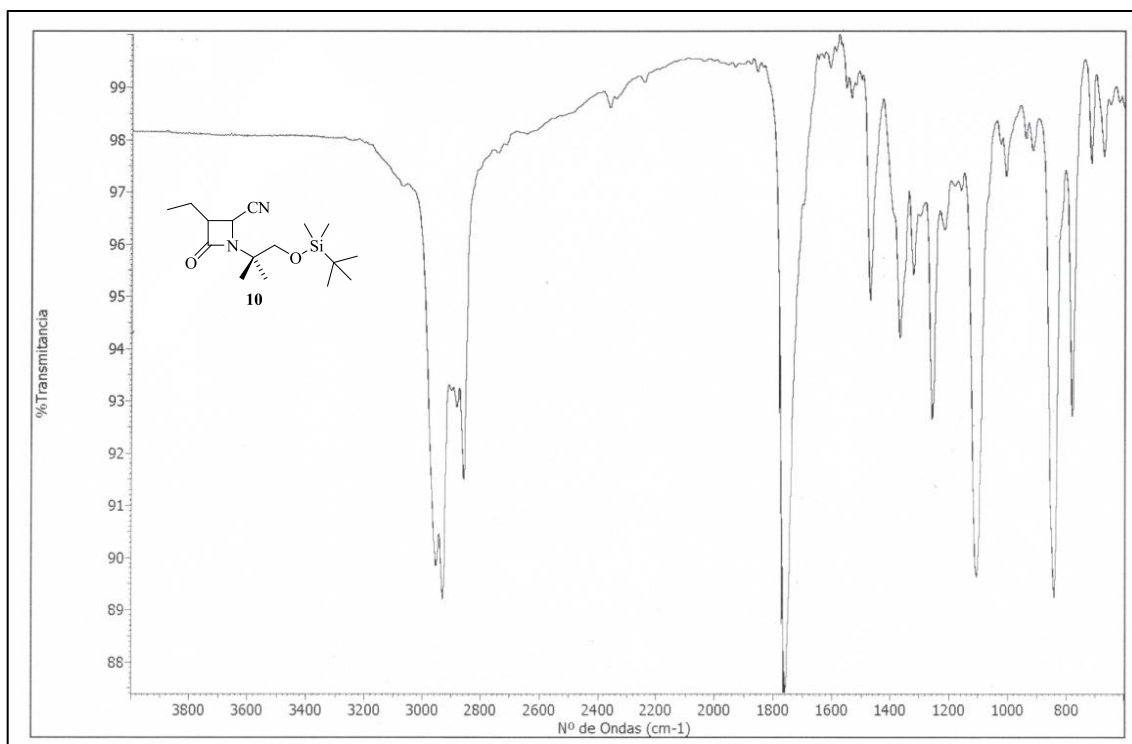
Espectro 10 – Espectro de massa da monolactama 9



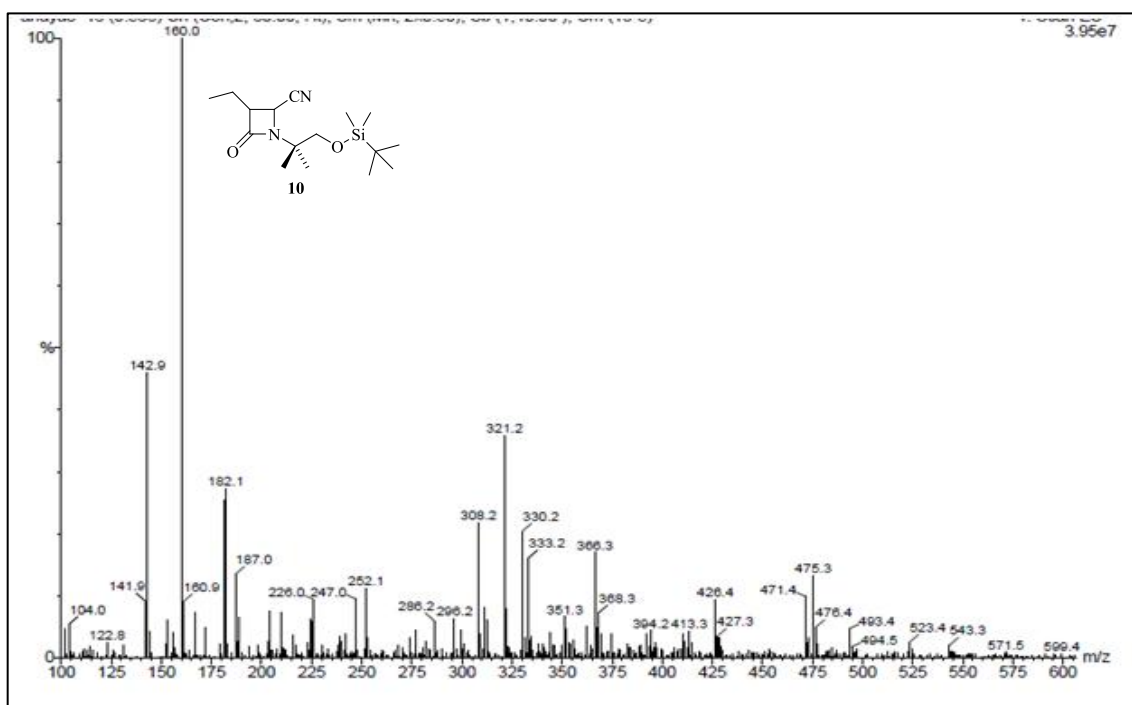
Espectro 11 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 10



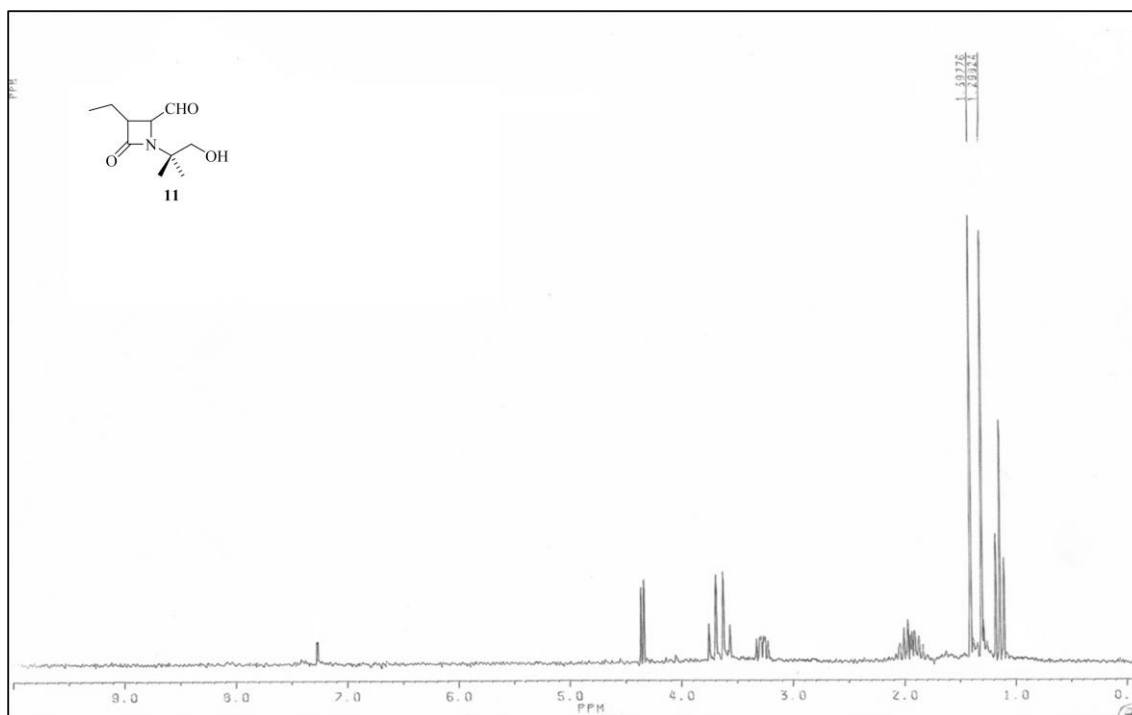
Espectro 12 – Espectro RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 10



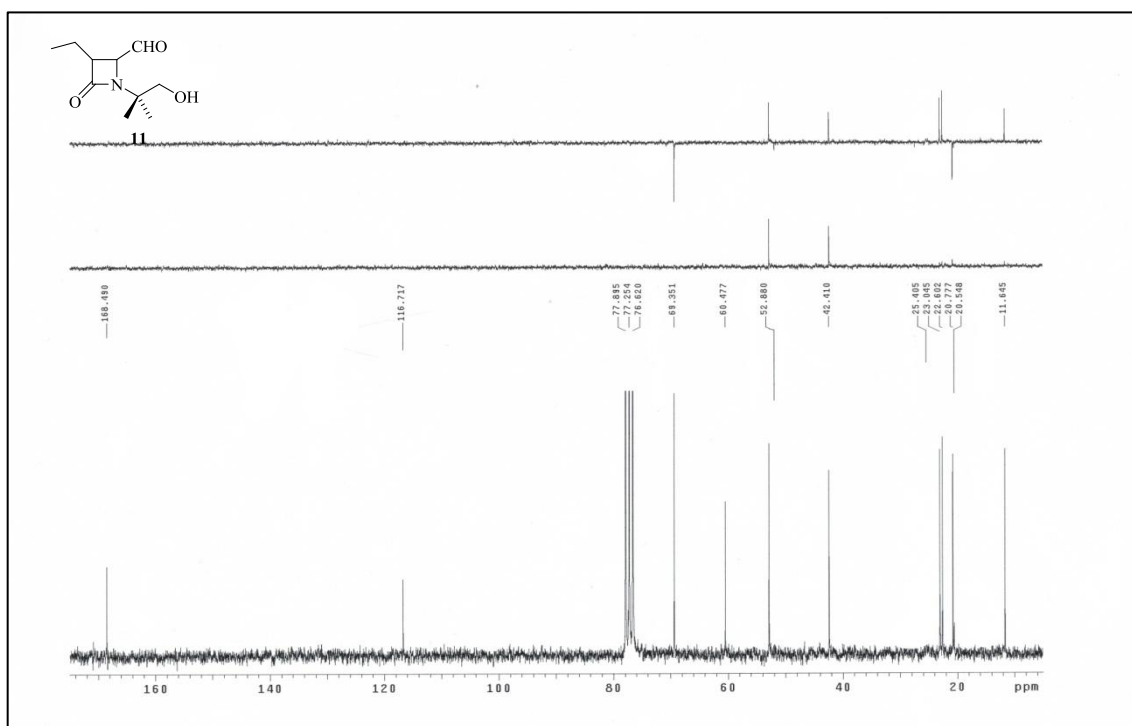
Espectro 13 – Espectro IV da monolactama 10



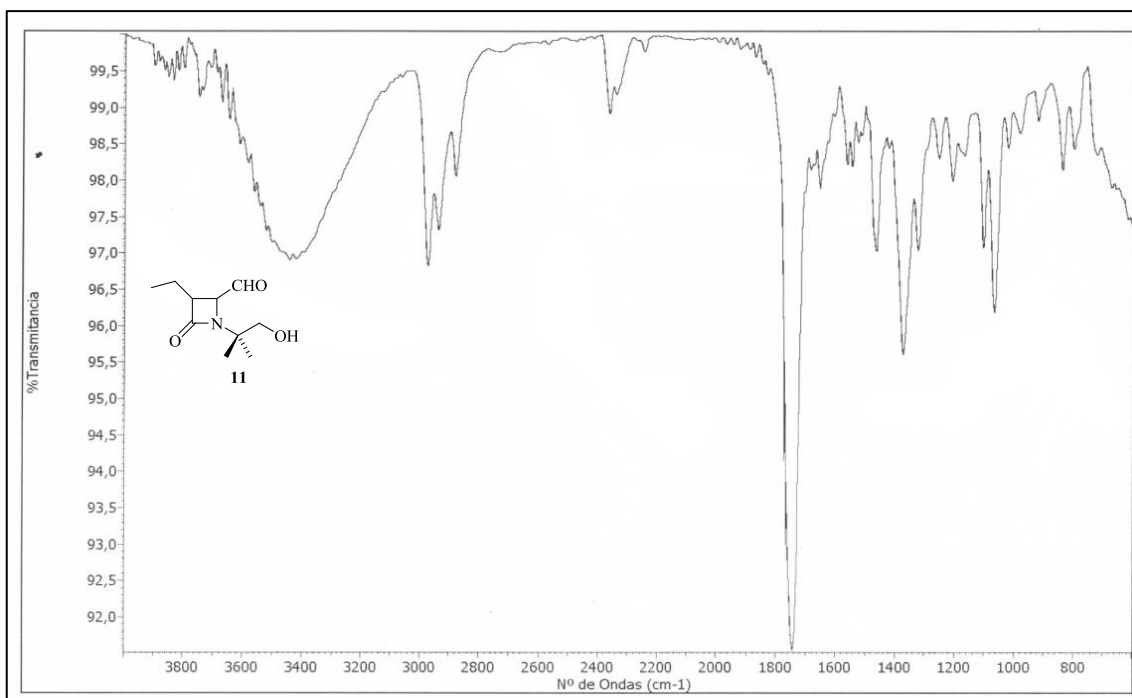
Espectro 14 – Espectro de massa da monolactama 10



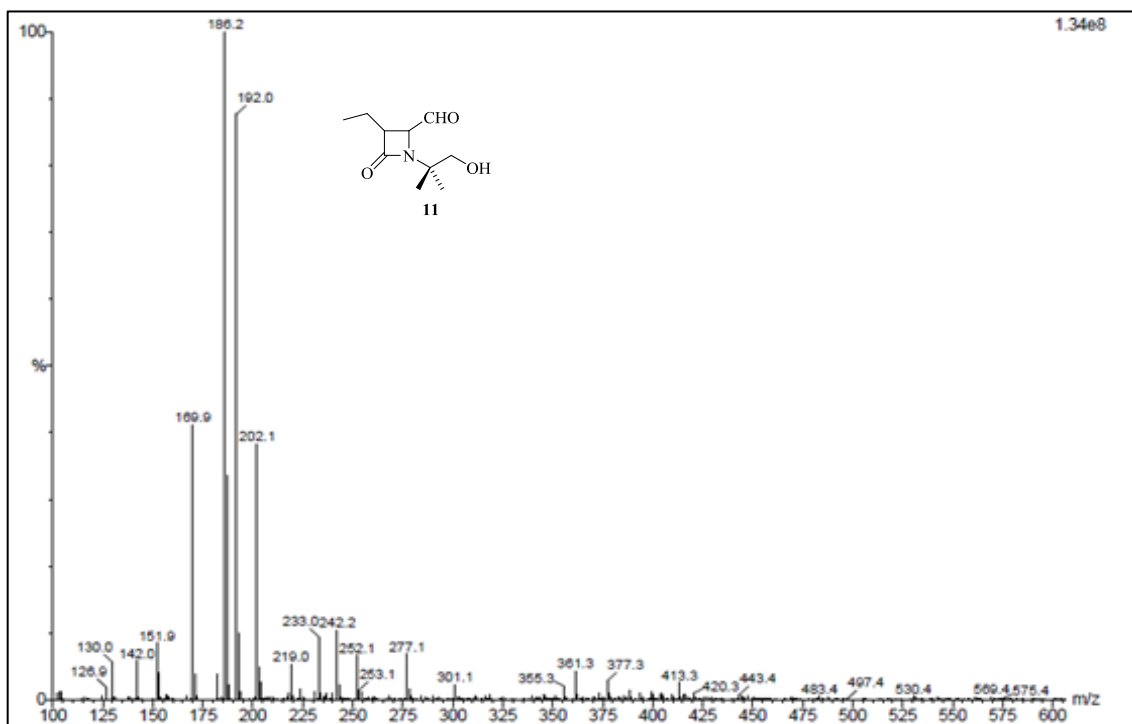
Espectro 15 – Espectro RMN ^1H da monolactama 11



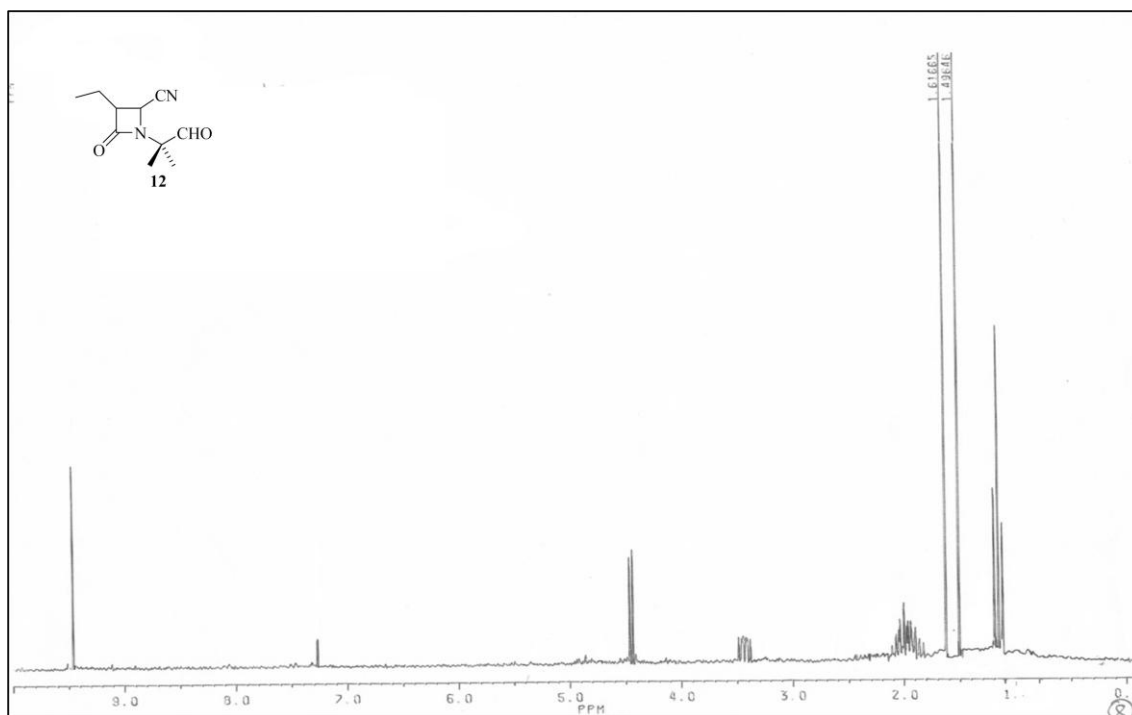
Espectro 16 – Espectro RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 11



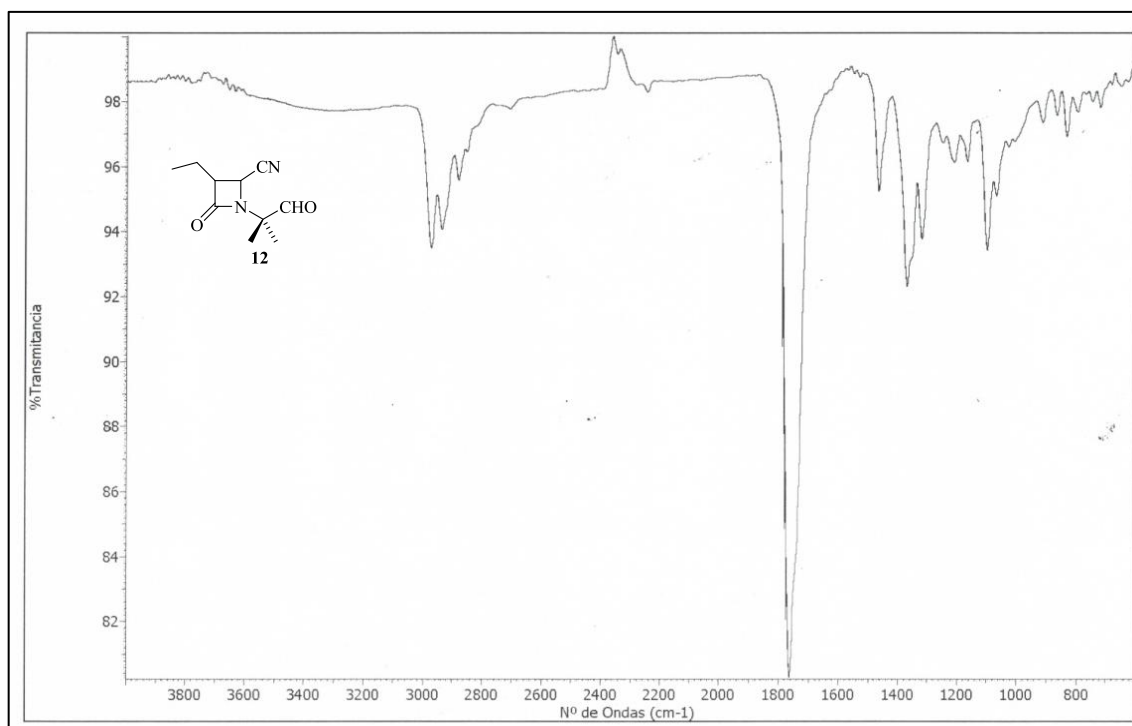
Espectro 17 – Espectro de IV da monolactama 11



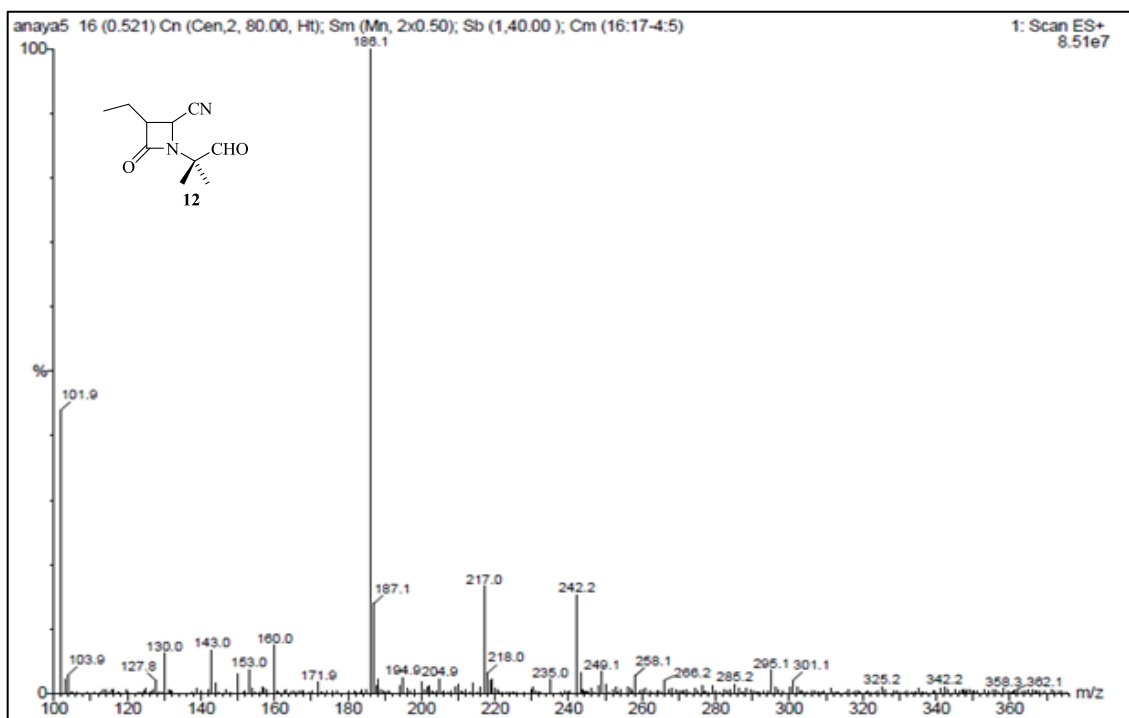
Espectro 18 – Espectro de massa da monolactama 11



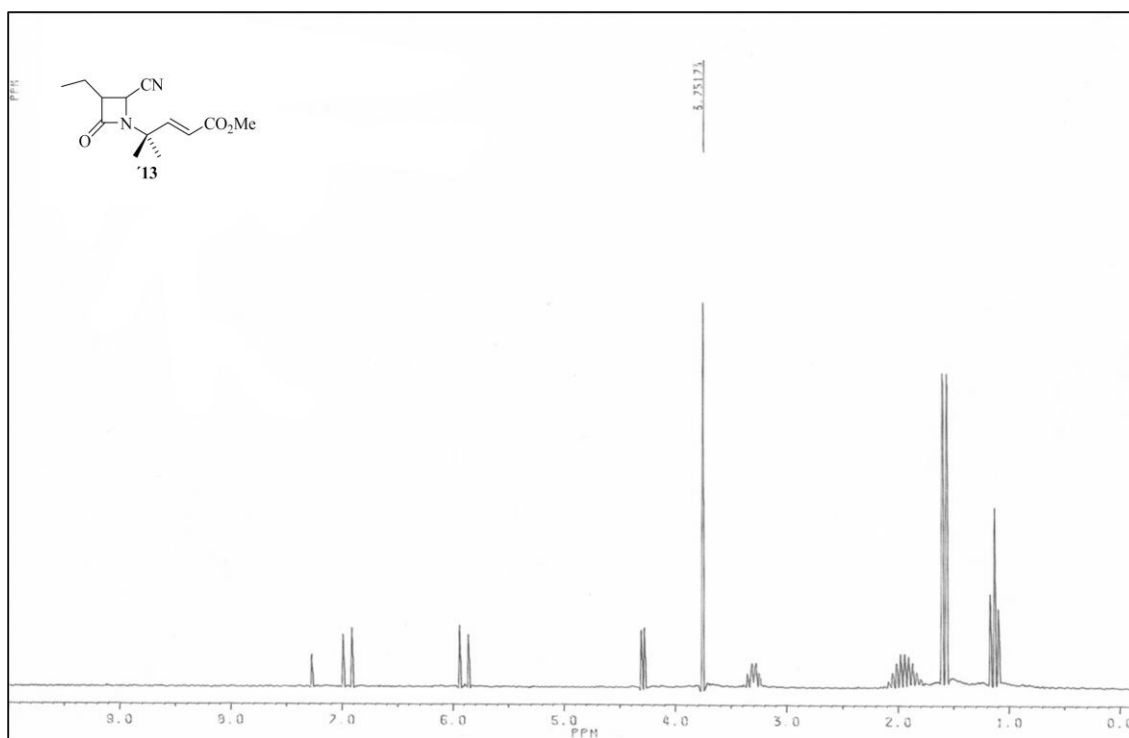
Espectro 19 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 12



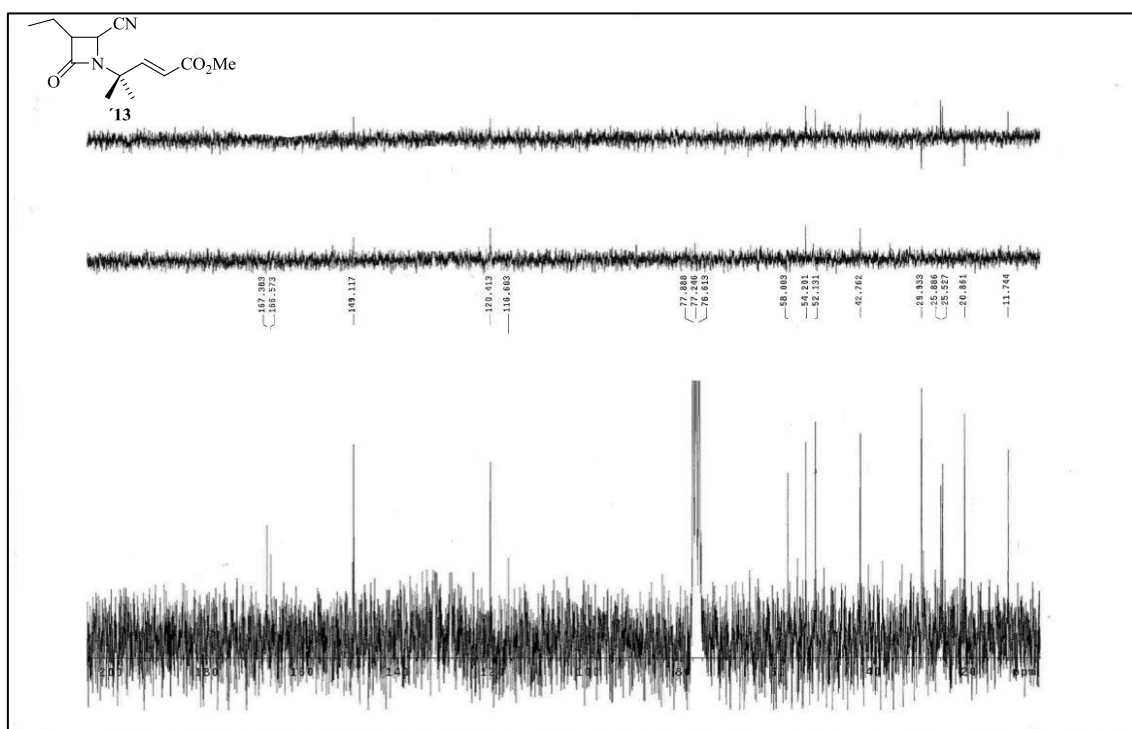
Espectro 20 – Espectro IV da monolactama 12



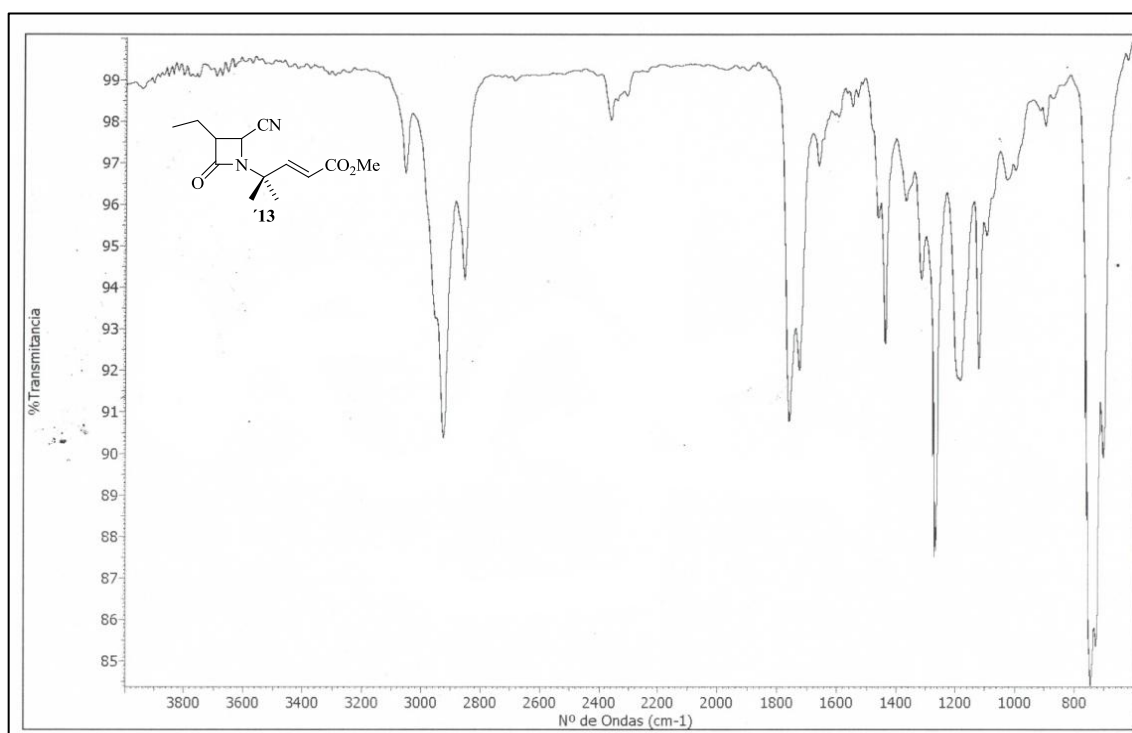
Espectro 21 – Espectro de massa da monolactama 12



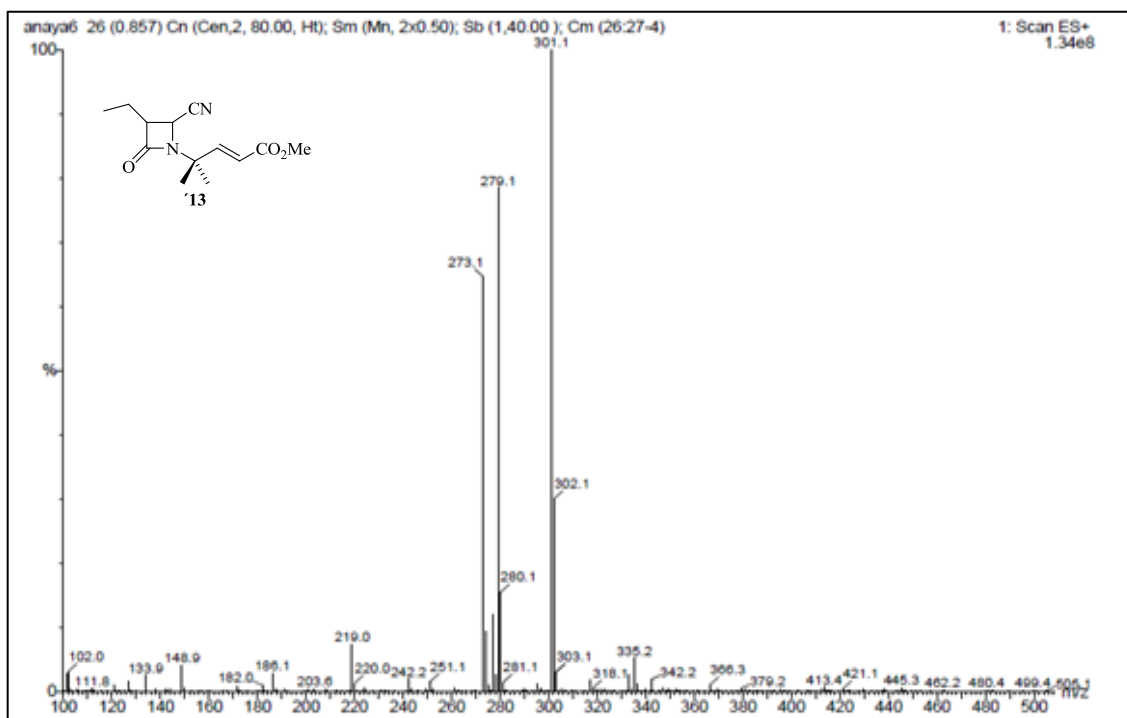
Espectro 22 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 13



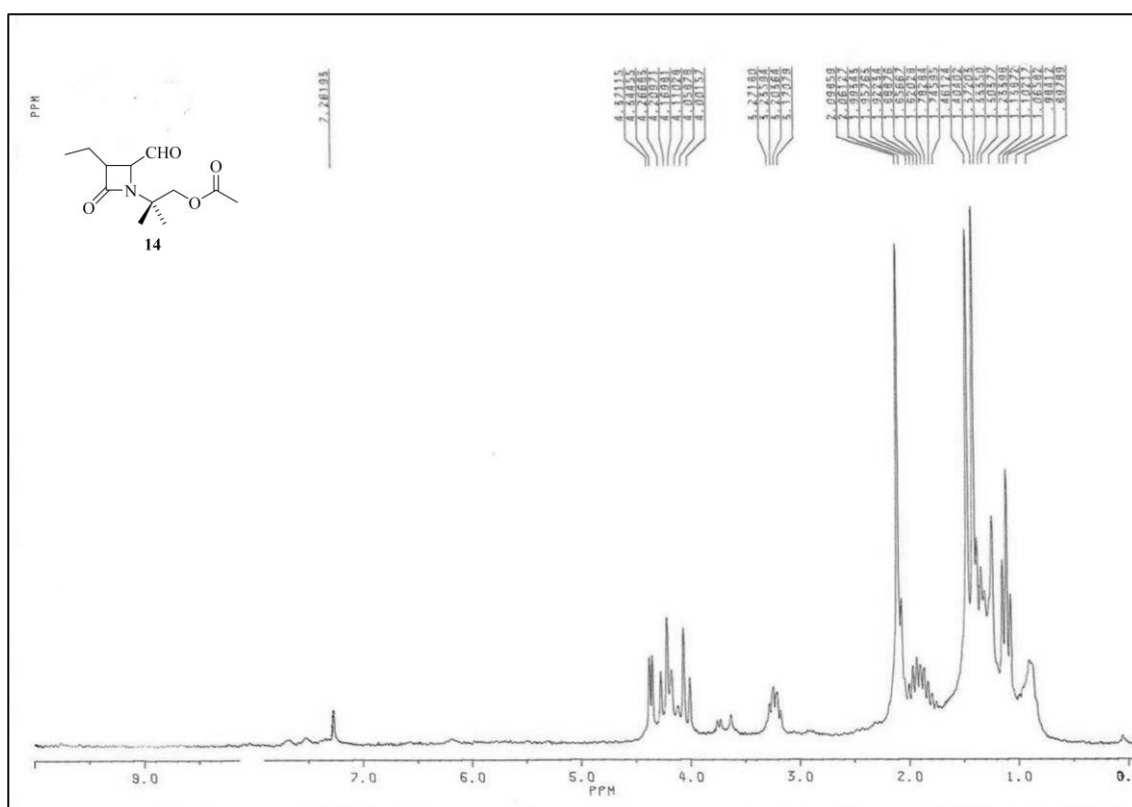
Espectro 23 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPTda monolactama 13



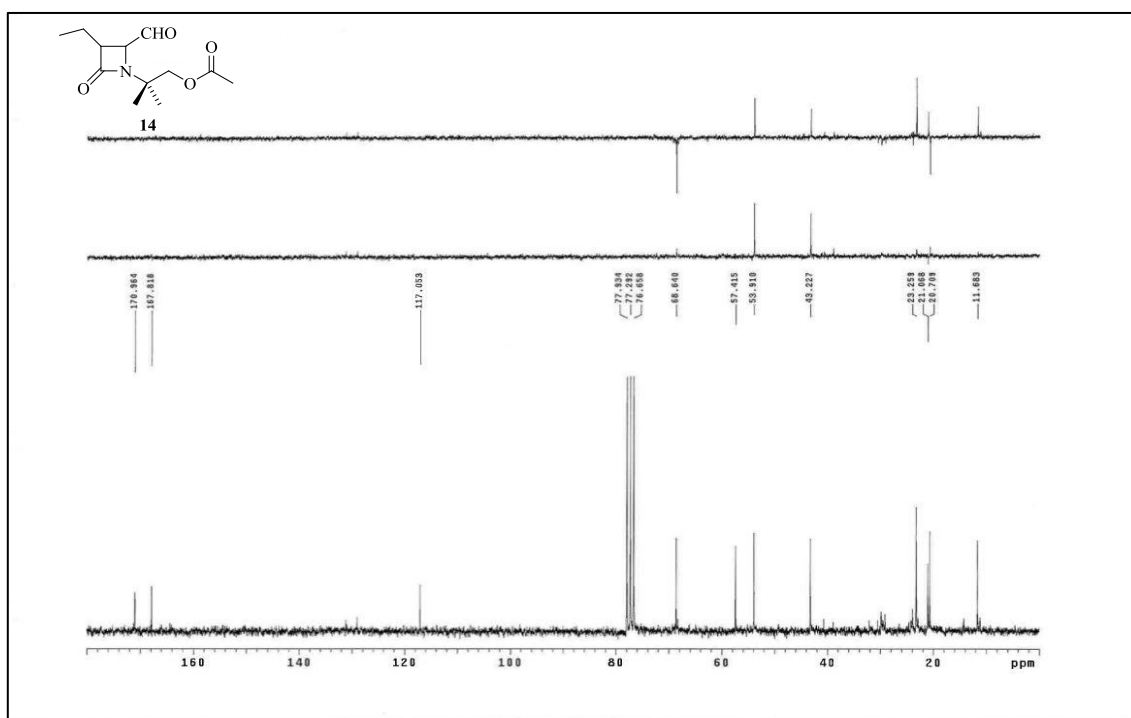
Espectro 24 – Espectro de IV da monolactama 13



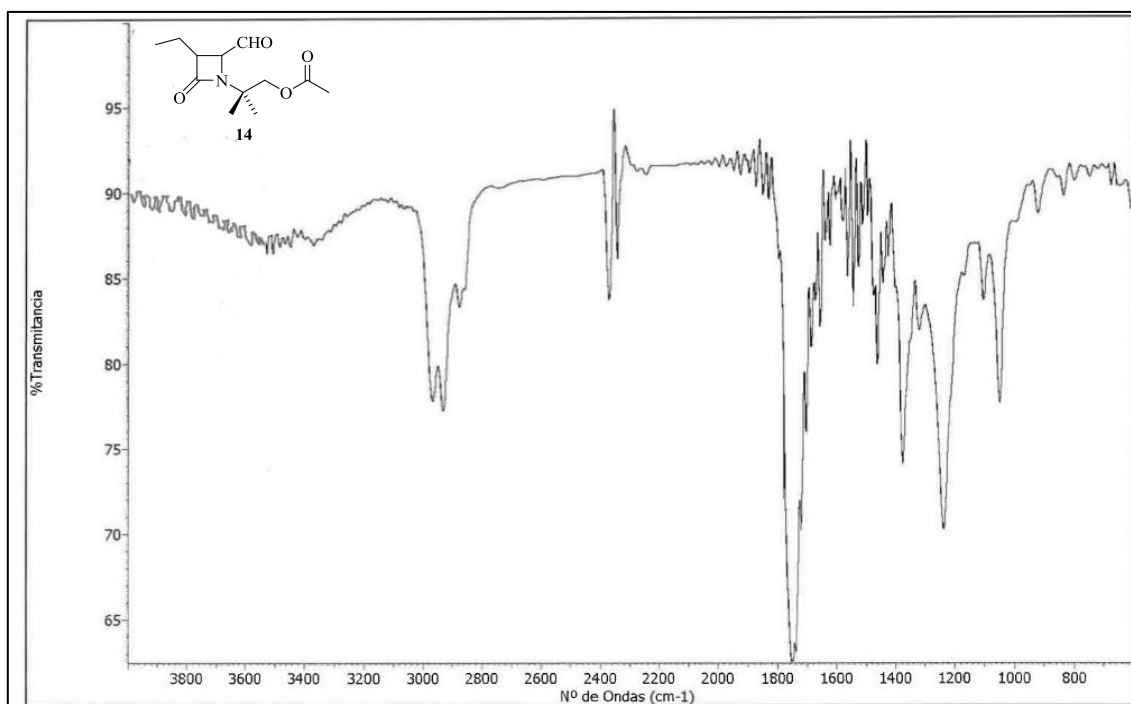
Espectro 25 – Espectro de massa da monolactama 13



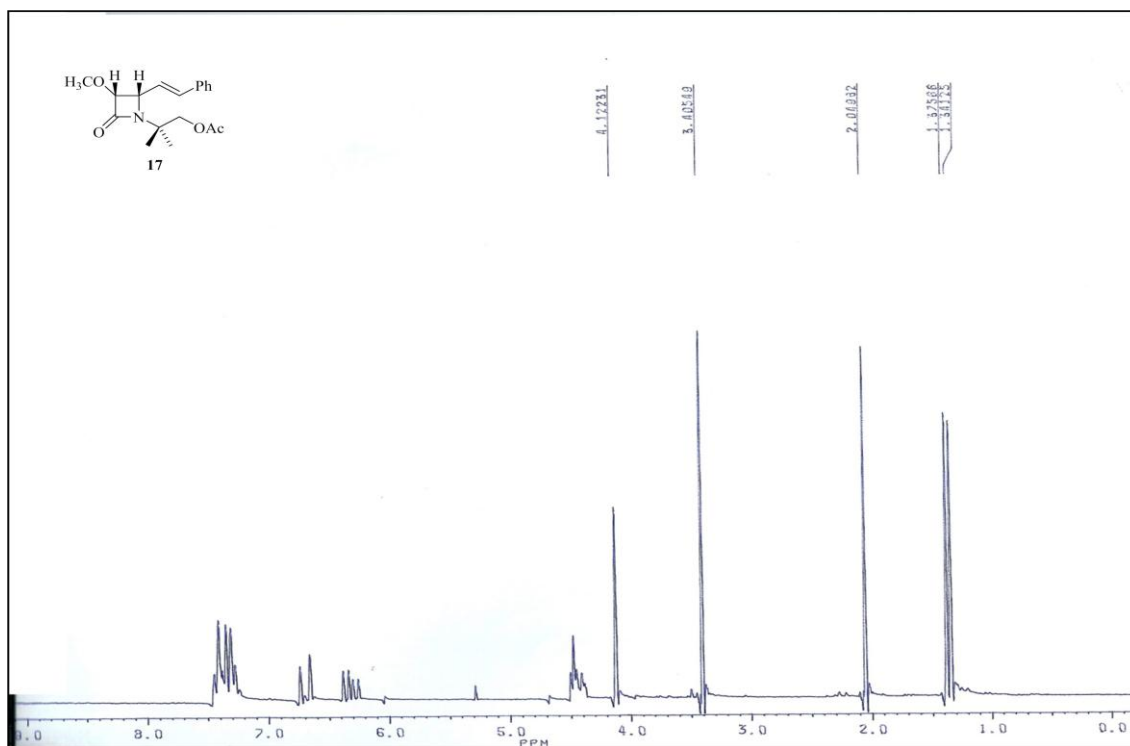
Espectro 26 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 14



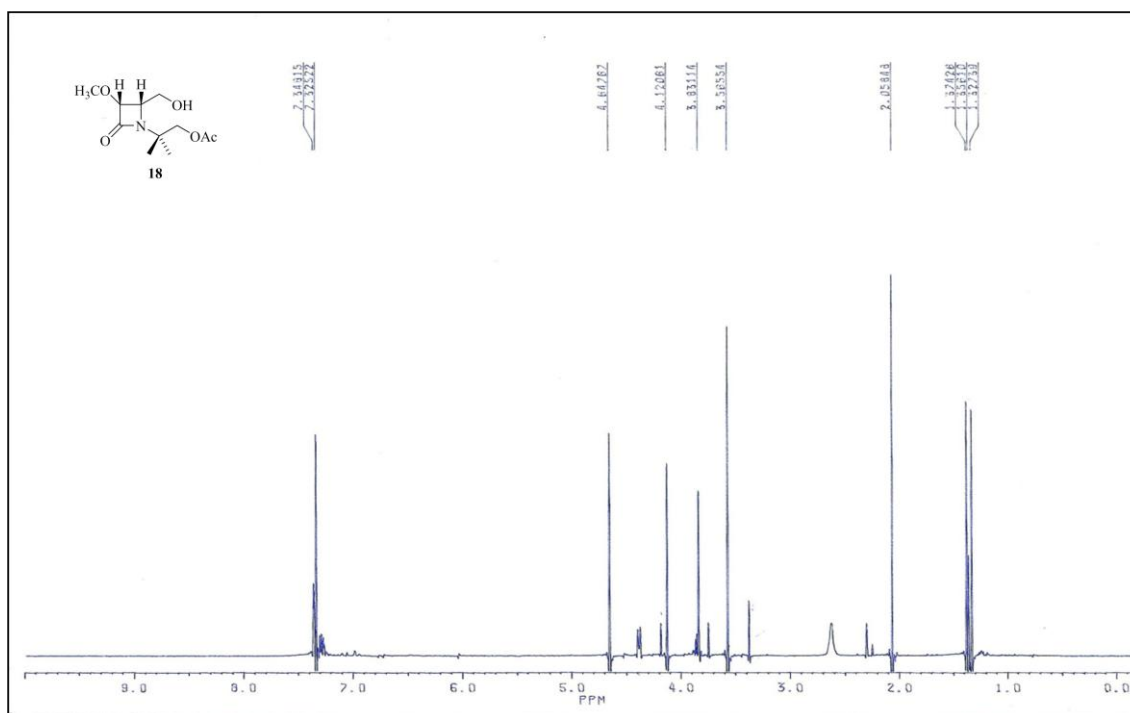
Espectro 27 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 14



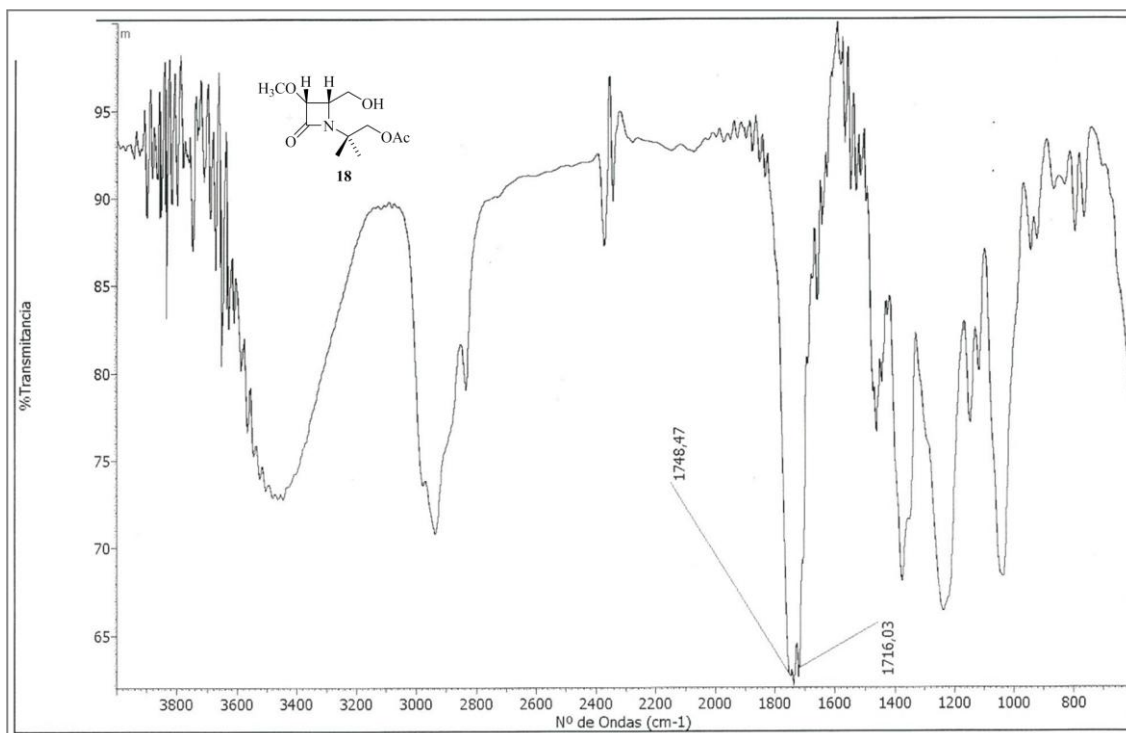
Espectro 28 – Espectro de IV da monolactama 14



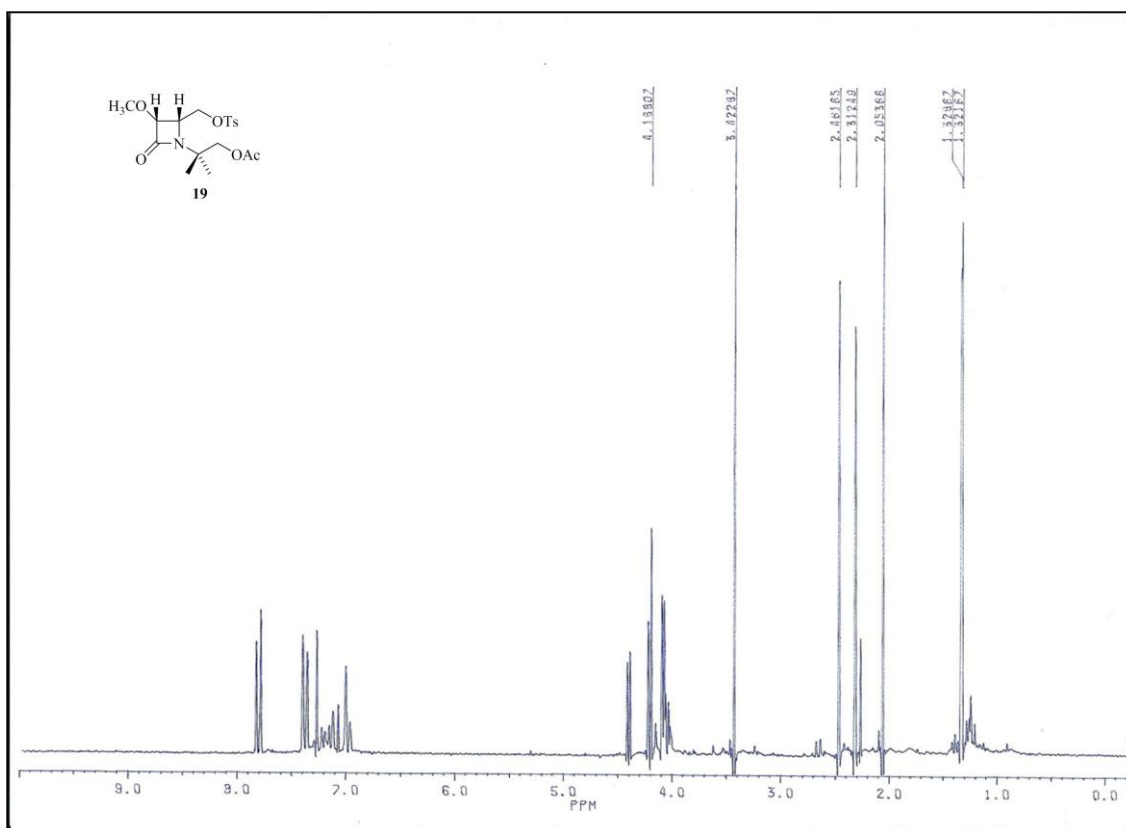
Espectro 31 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 17



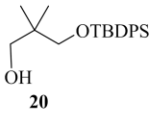
Espectro 32 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 18



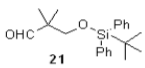
Espectro 33 – Espectro de IV da monolactama 18



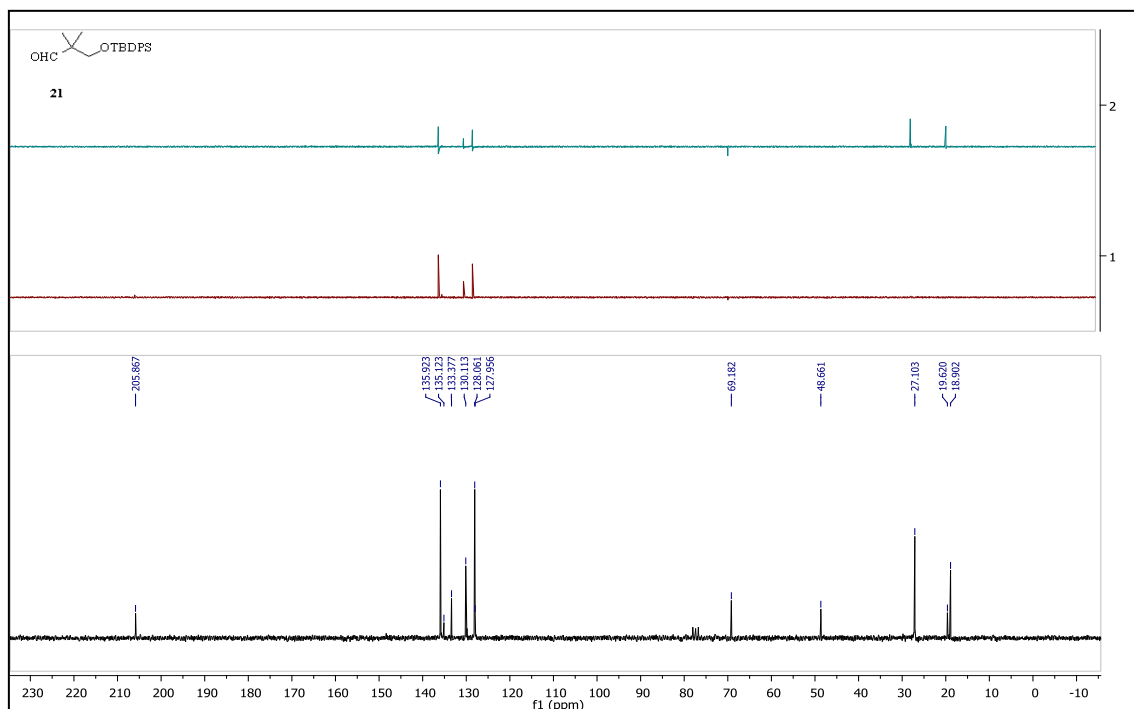
Espectro 34 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 19



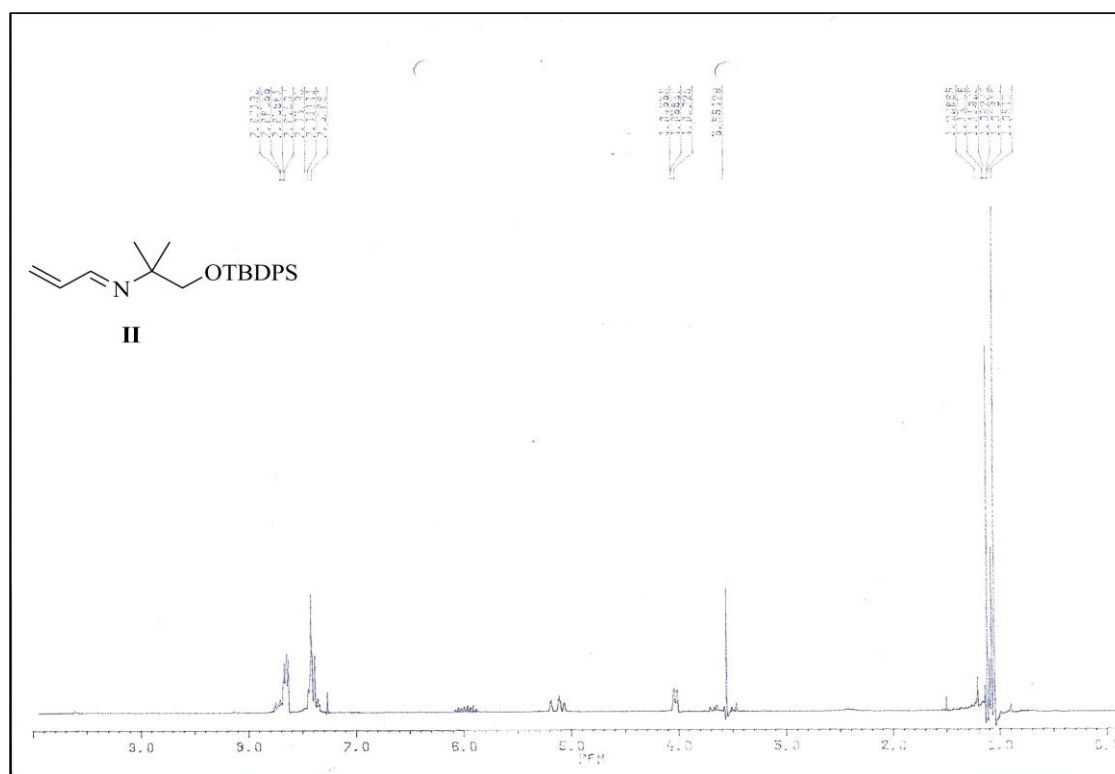
Espectro 35 – Espectro de RMN ^1H do composto 20



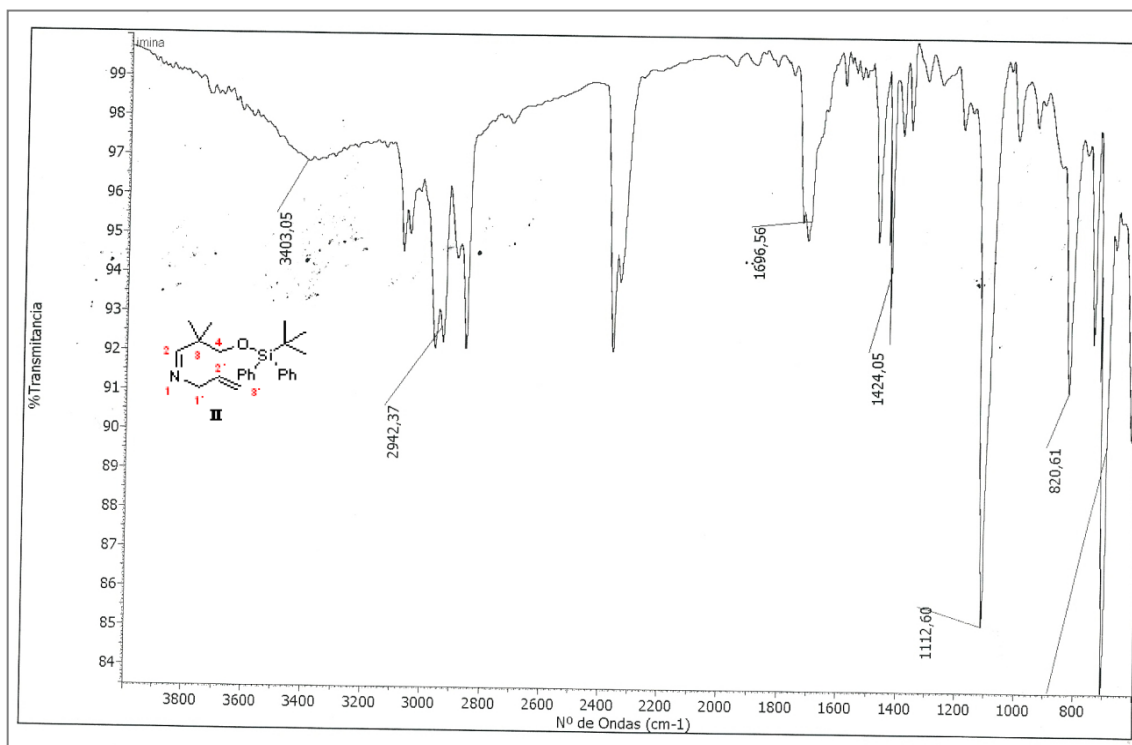
Espectro 36 – Espectro de RMN ^1H do composto 21



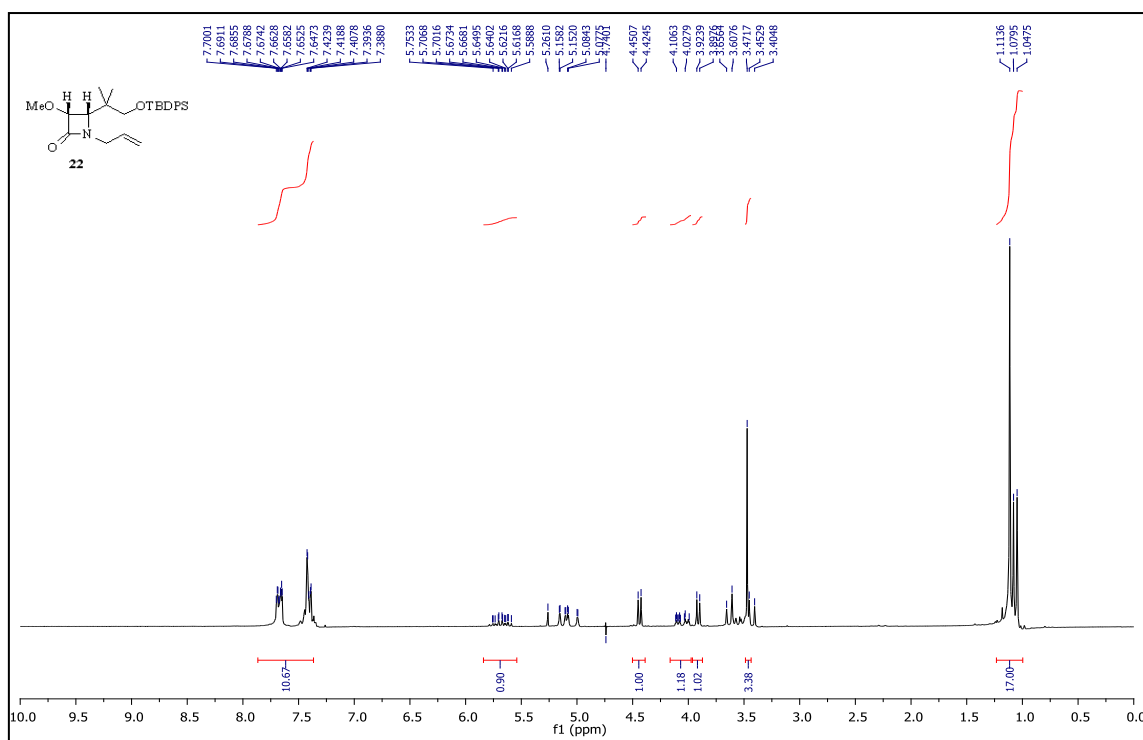
Espectro 37 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 21



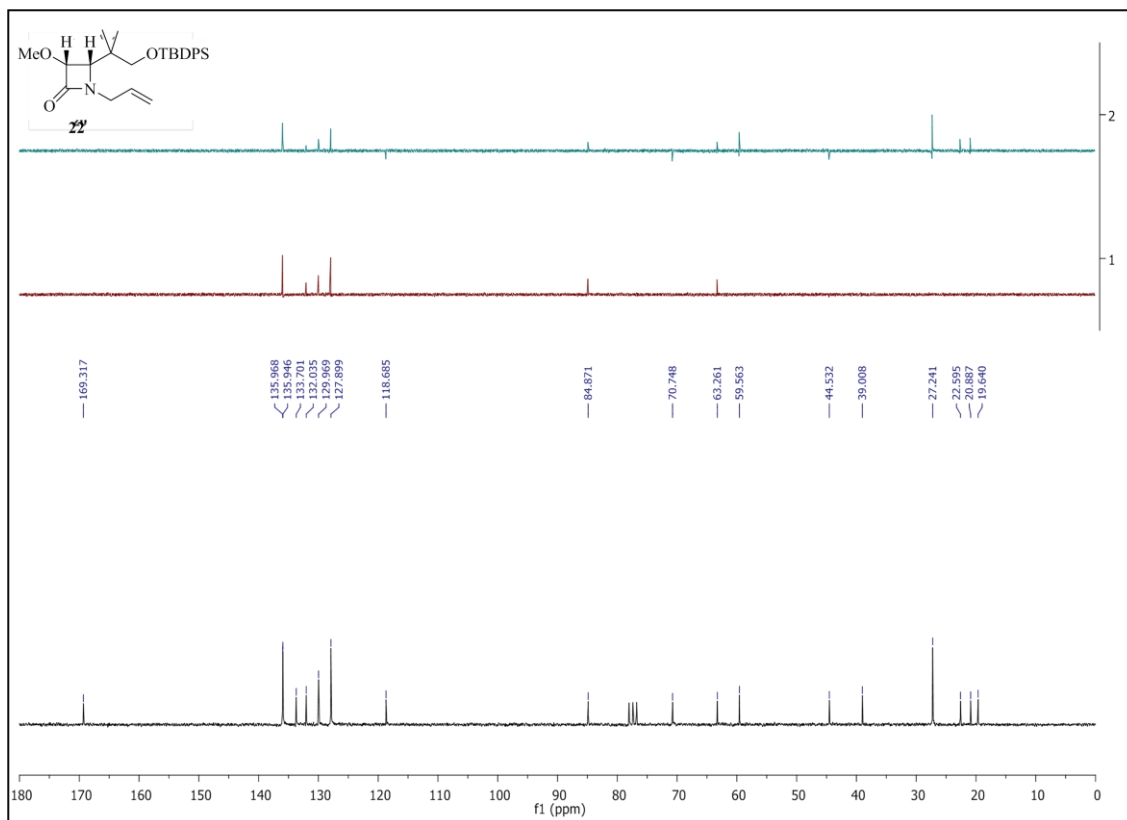
Espectro 38 – Espectro de RMN ^1H da imina II



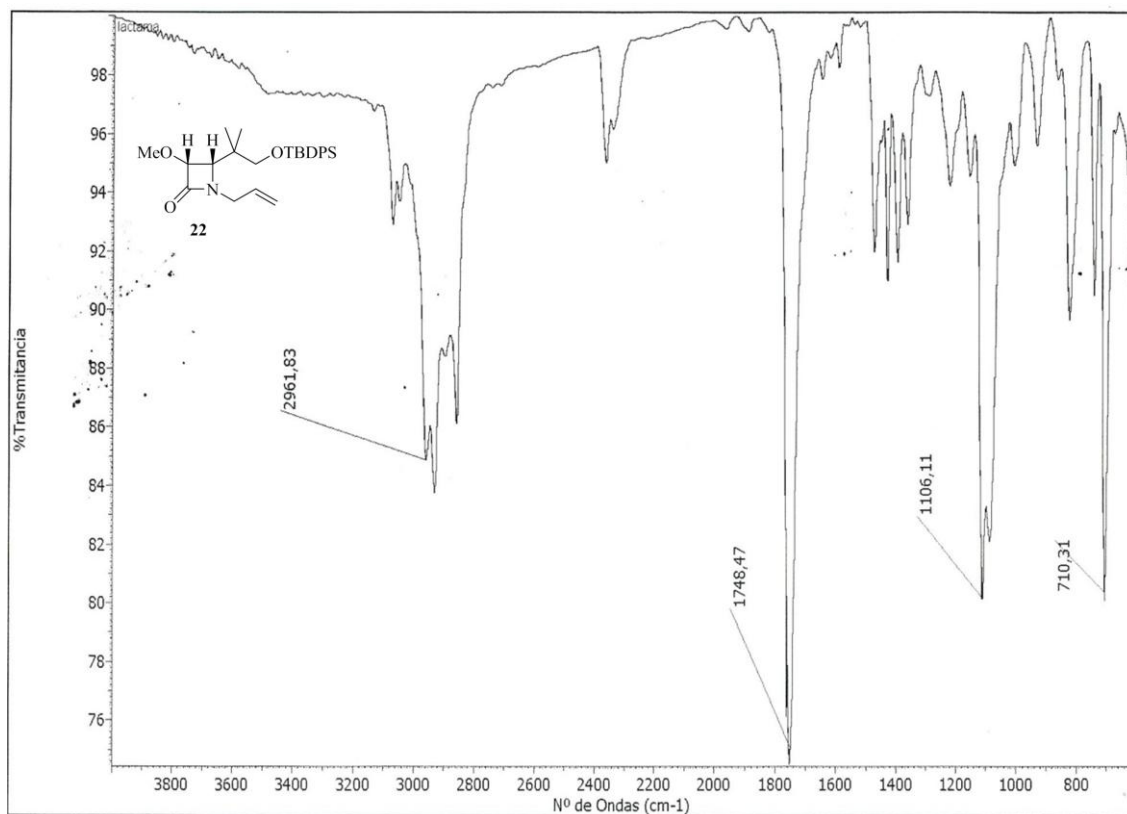
Espectro 39 – Espectro de IV da imina II



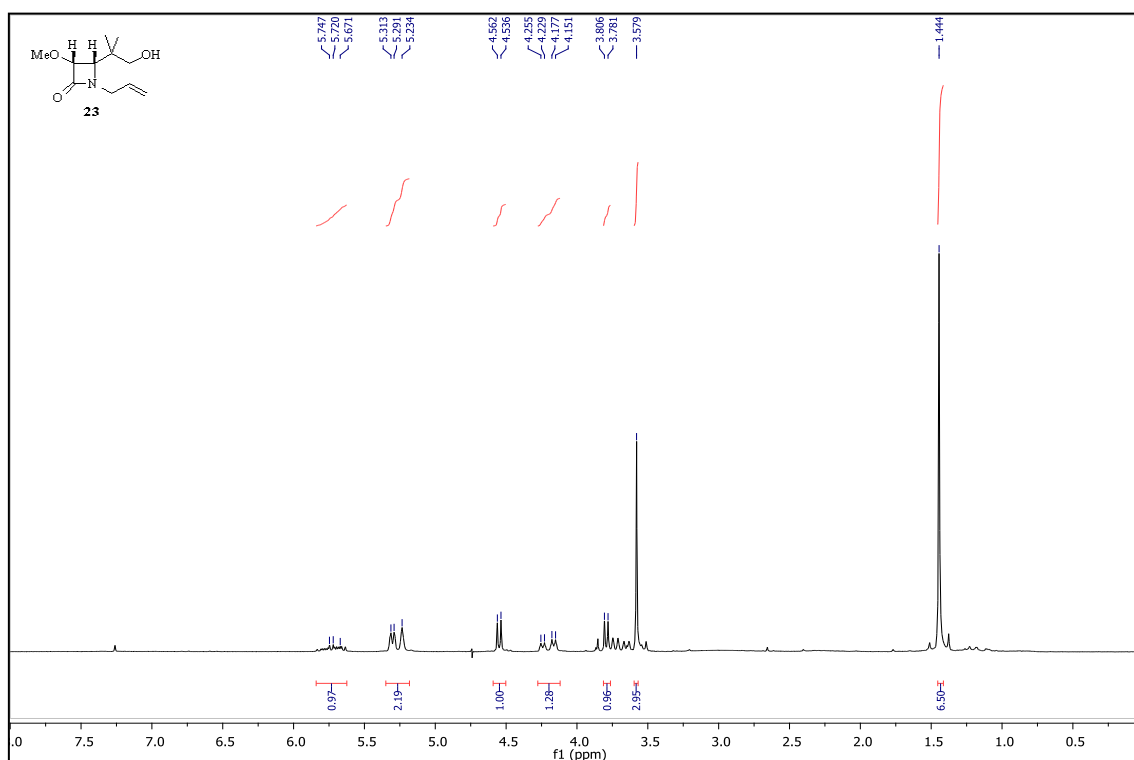
Espectro 40 – Espectro de RMN 1H da monolactama 22



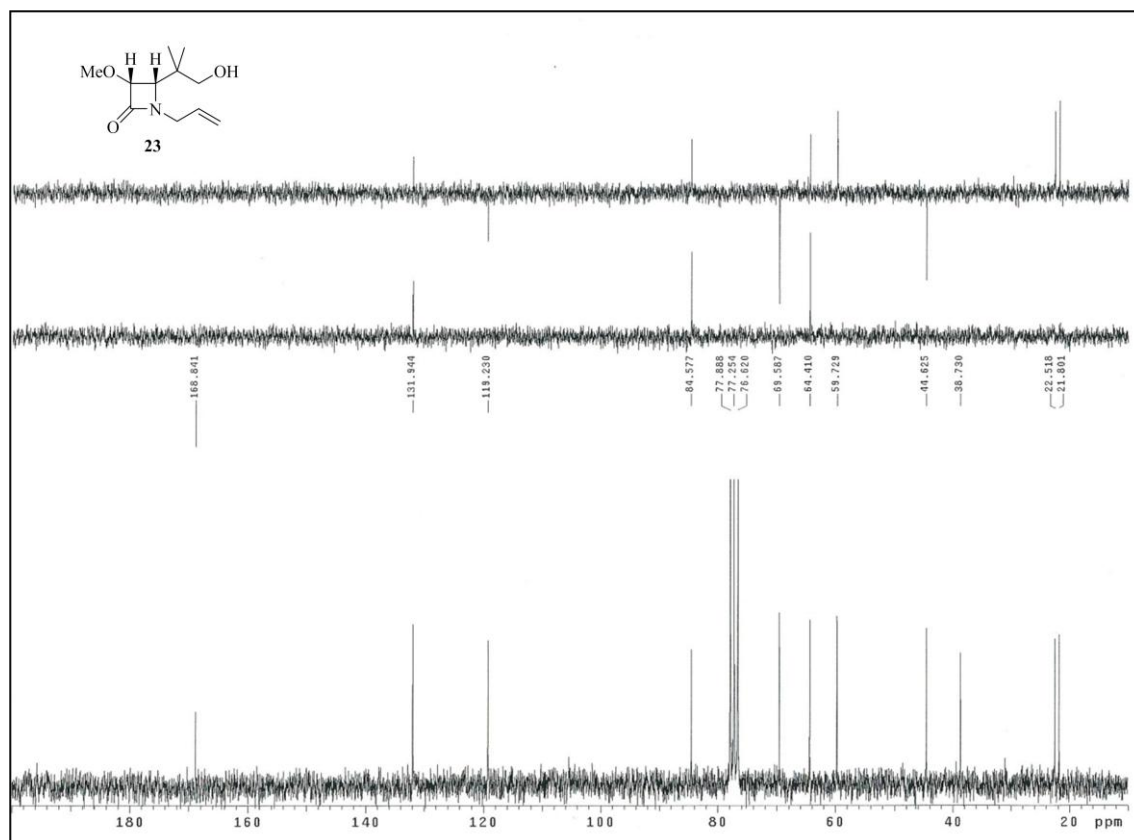
Espectro 41 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 22



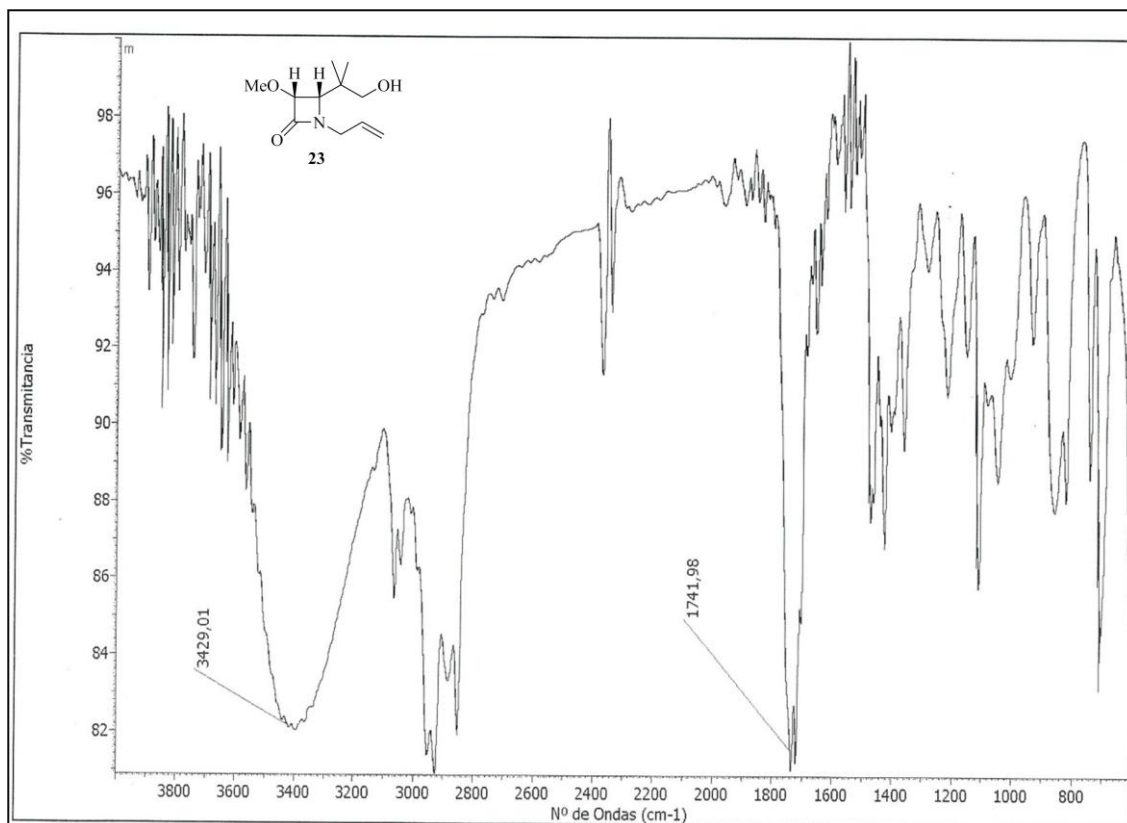
Espectro 42 – Espectro de IV da monolactama 22



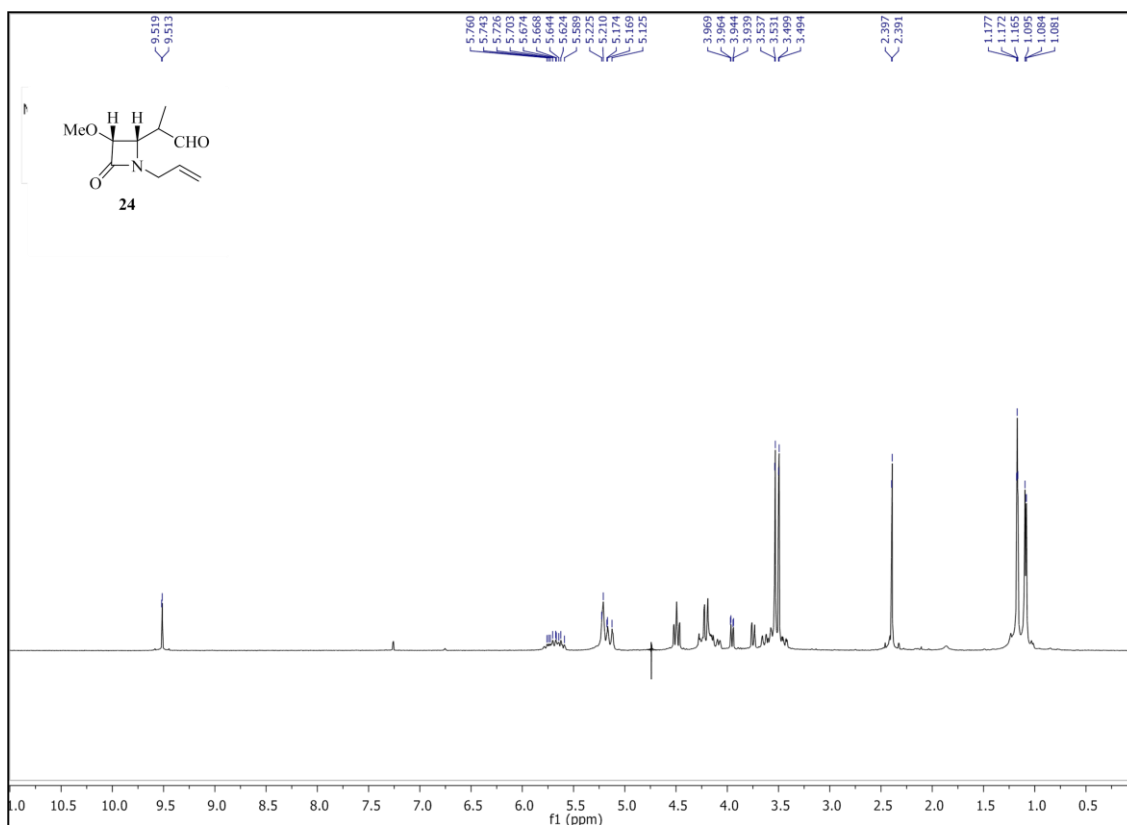
Espectro 43 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 23

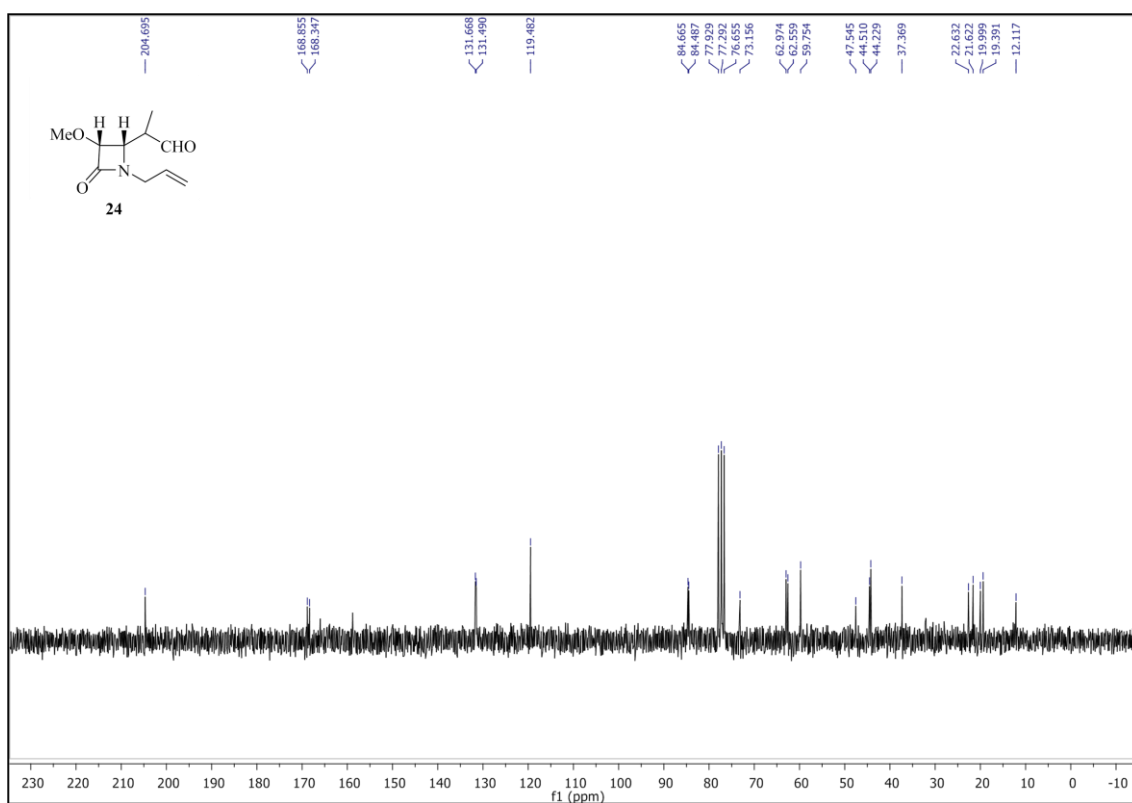


Espectro 44 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 23

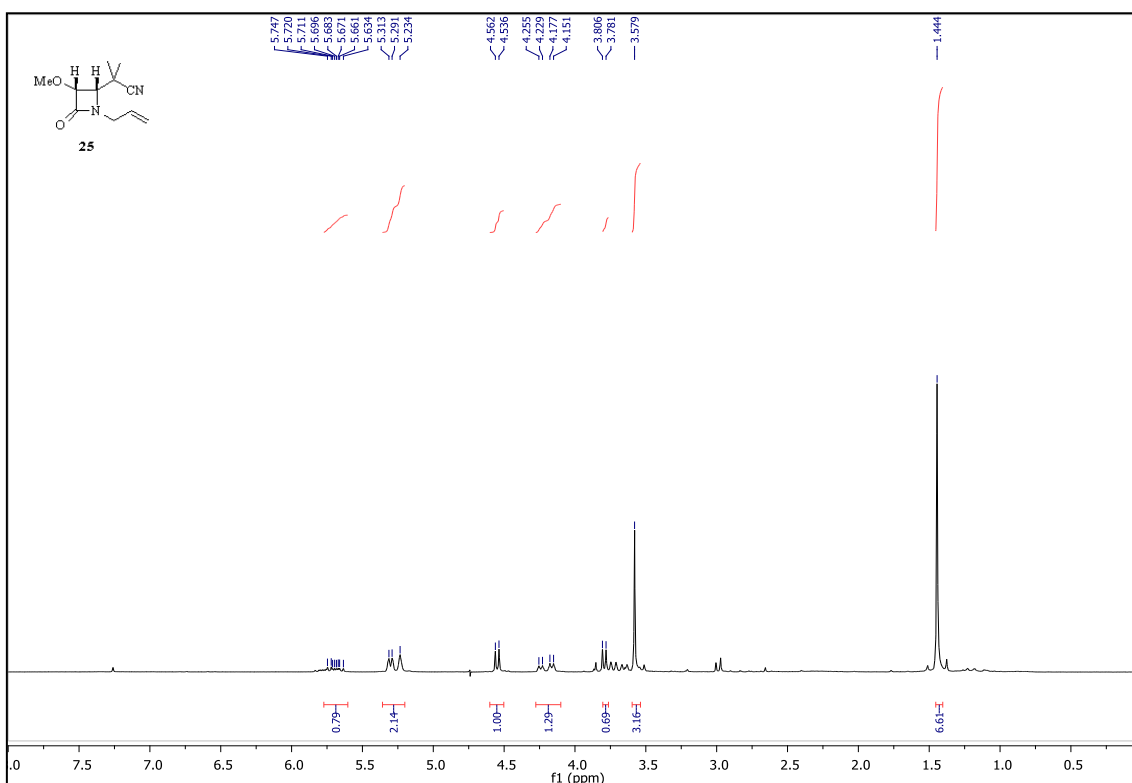


Espectro 45 – Espectro de IV da monolactama 23

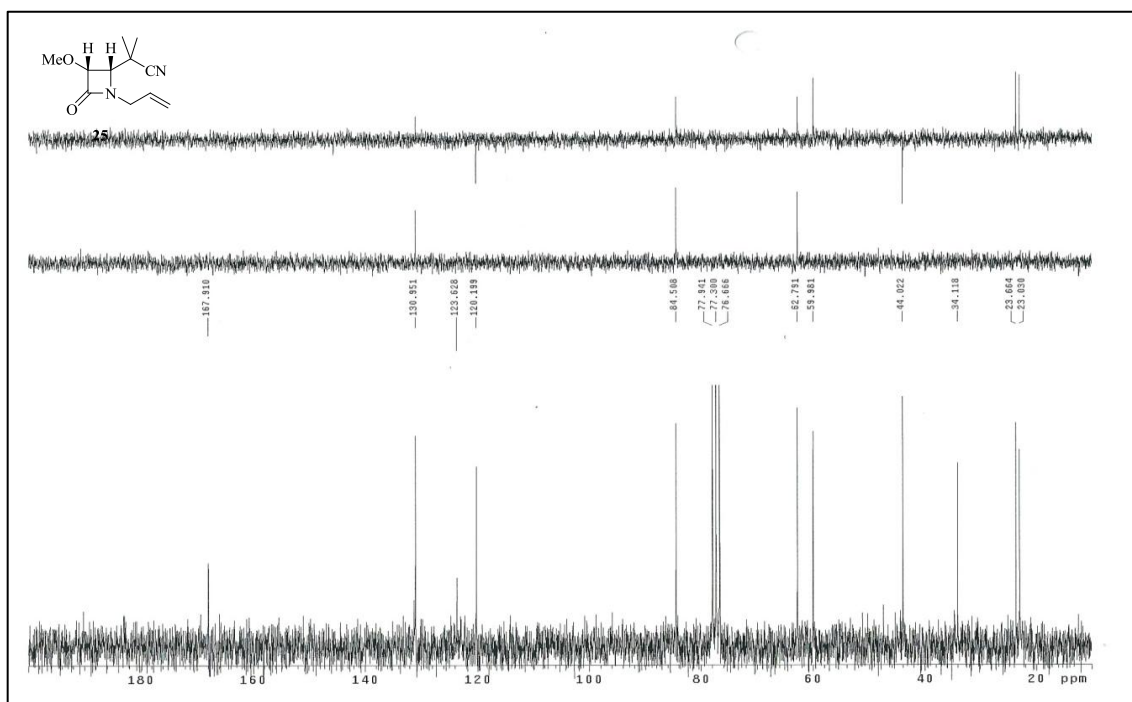
Espectro 46 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 24



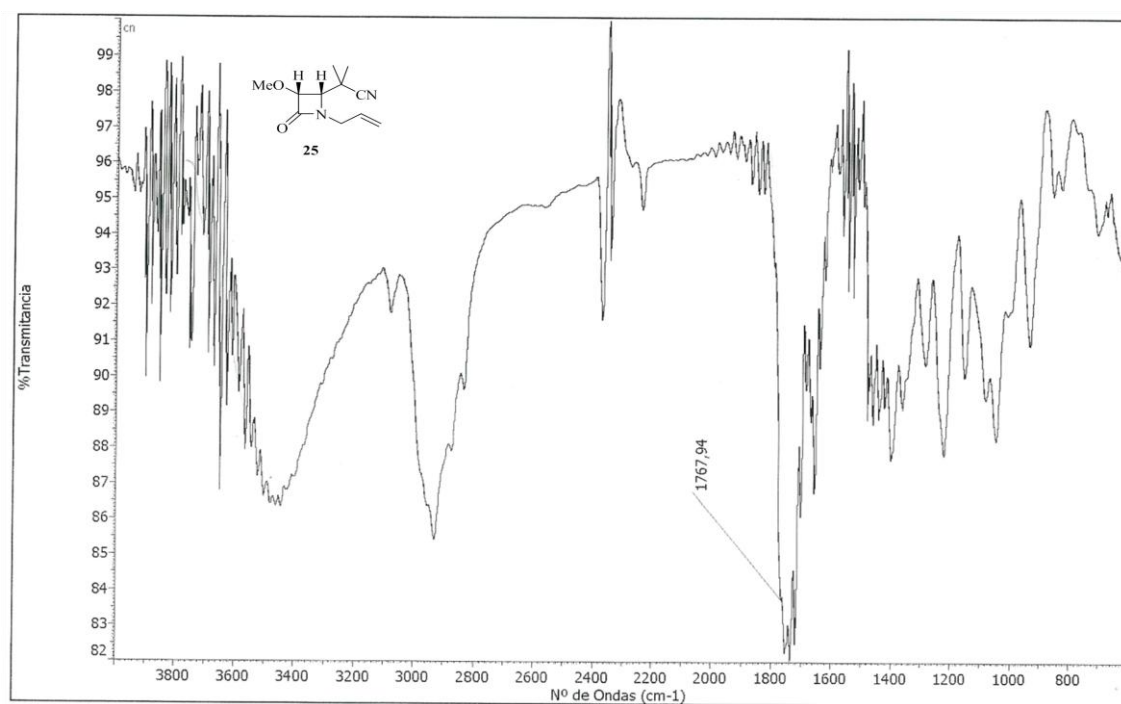
Espectro 47 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 24



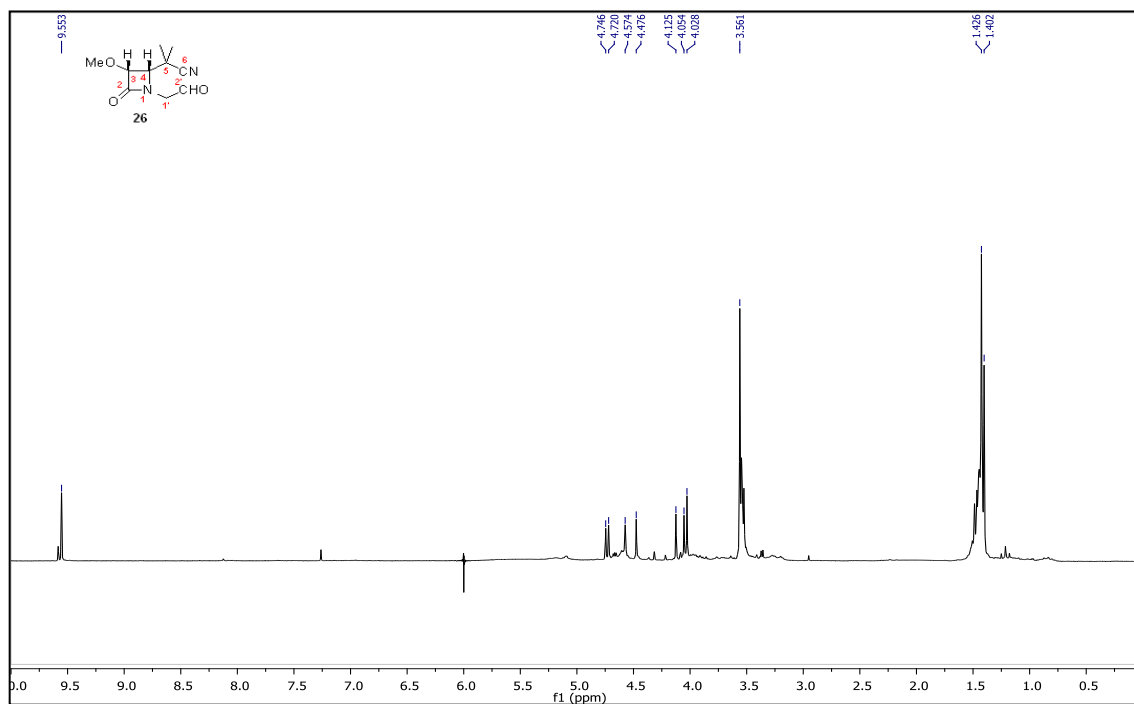
Espectro 48 – espectro de RMN ^1H da monolactama 25



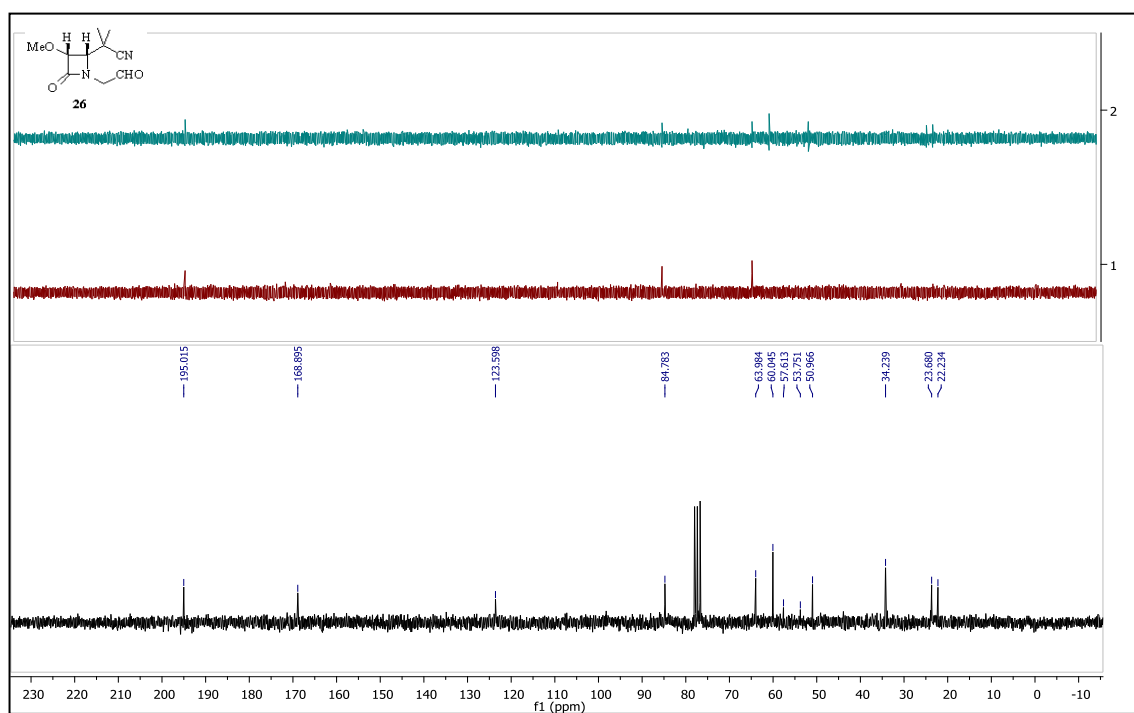
Espectro 49 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 25



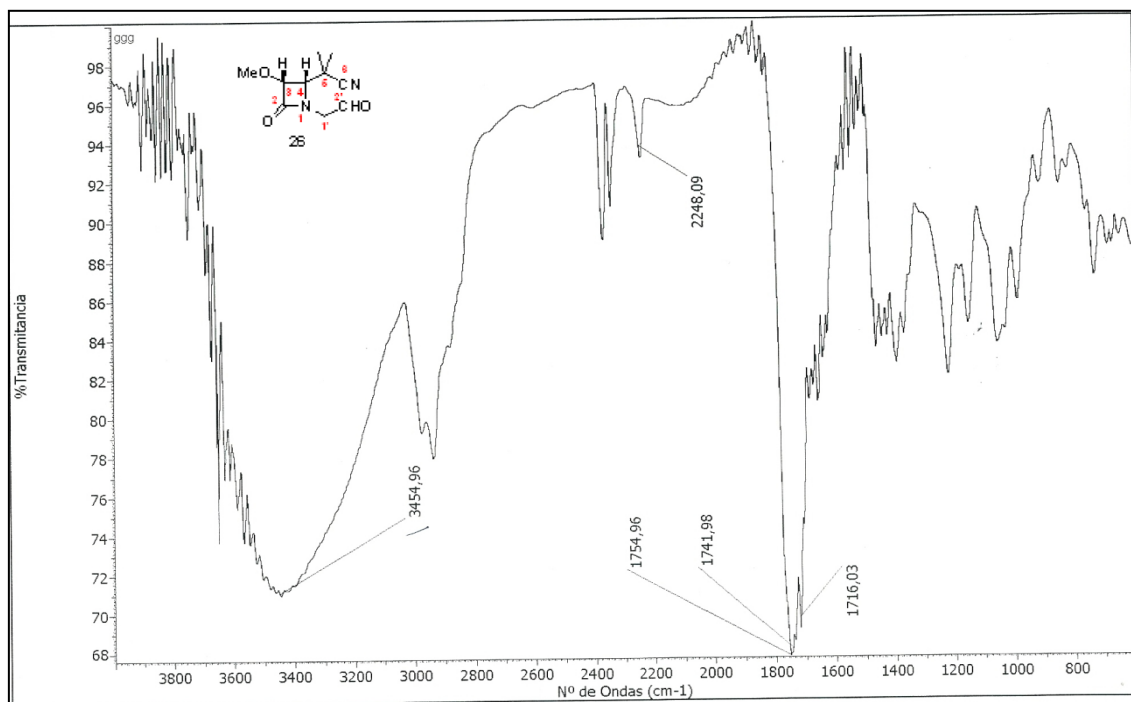
Espectro 50 – Espectro de IV da monolactama 25



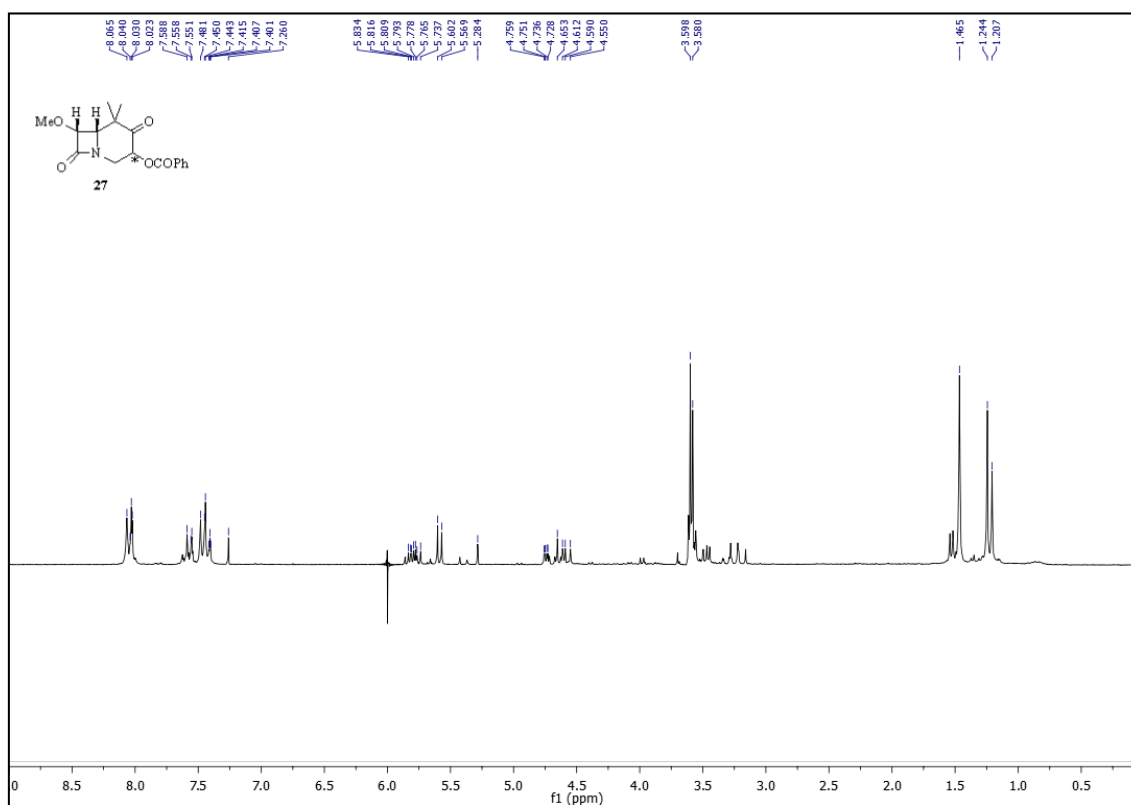
Espectro 51 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 26

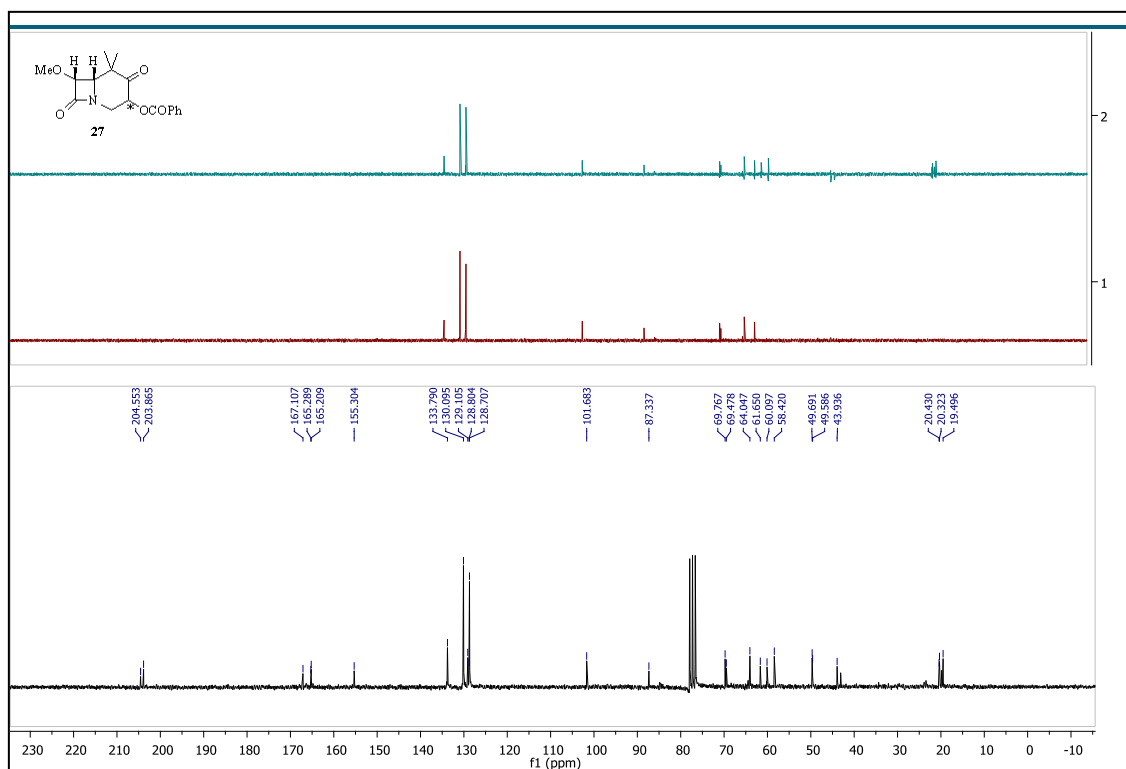


Espectro 52 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 26



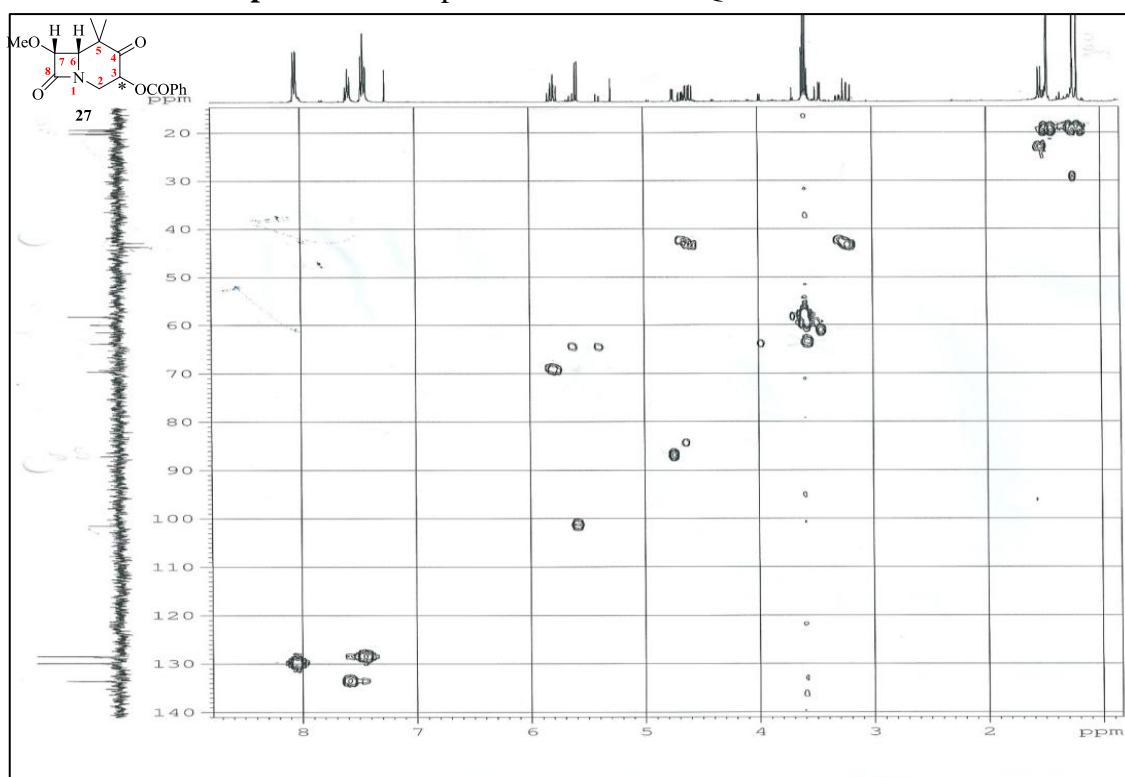
Espectro 53 – Espectro de IV da monolactama 26

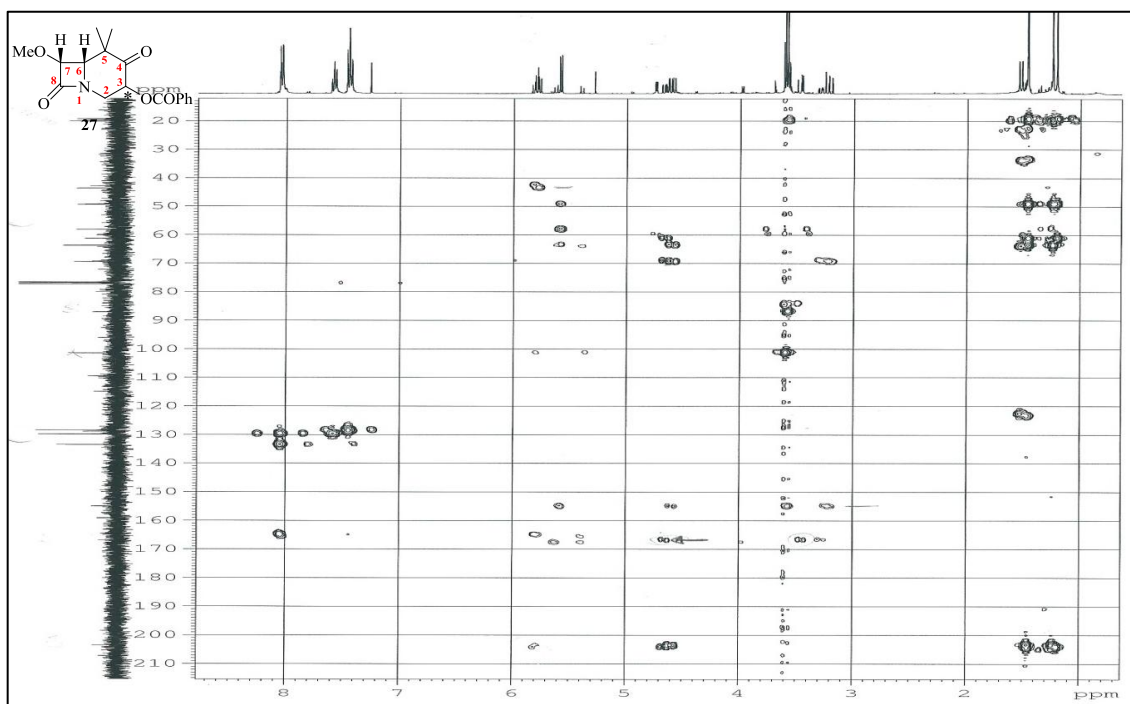
Espectro 54 – Espectro de RMN ^1H da bilactama 27



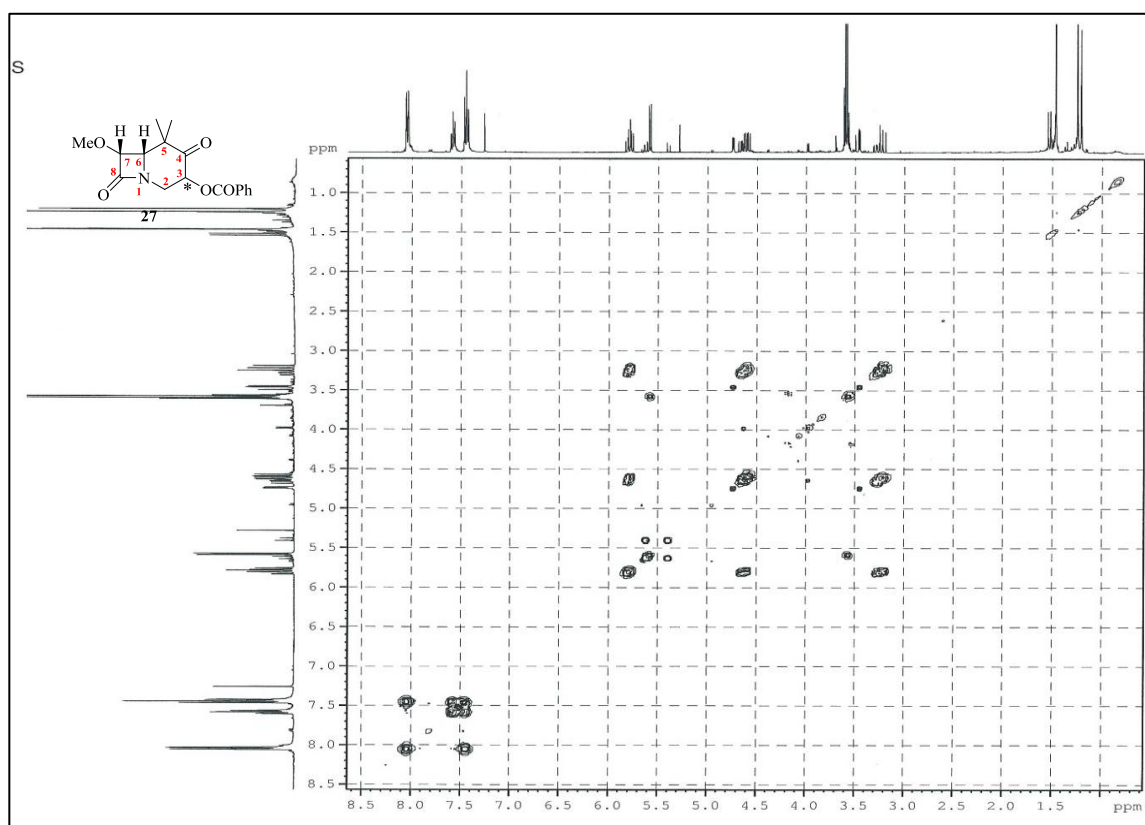
Espectro 55 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da bilactama 27

Espectro 56 – Espectro de RMN HMQC da bilactama 27

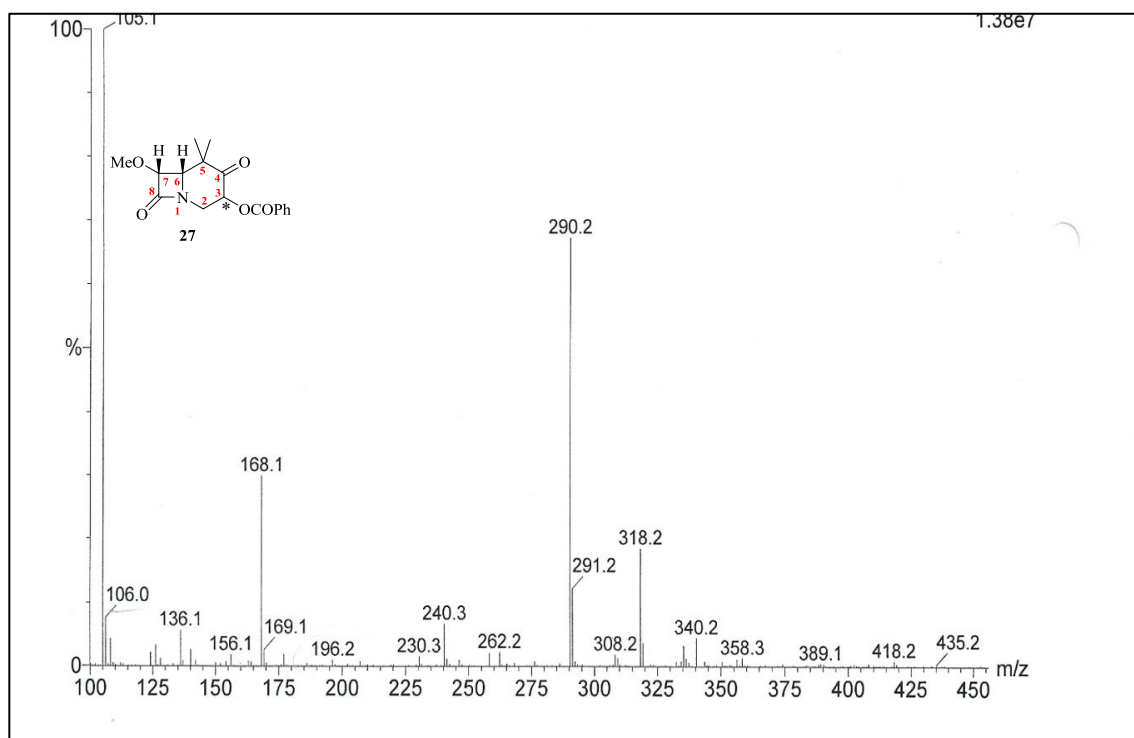




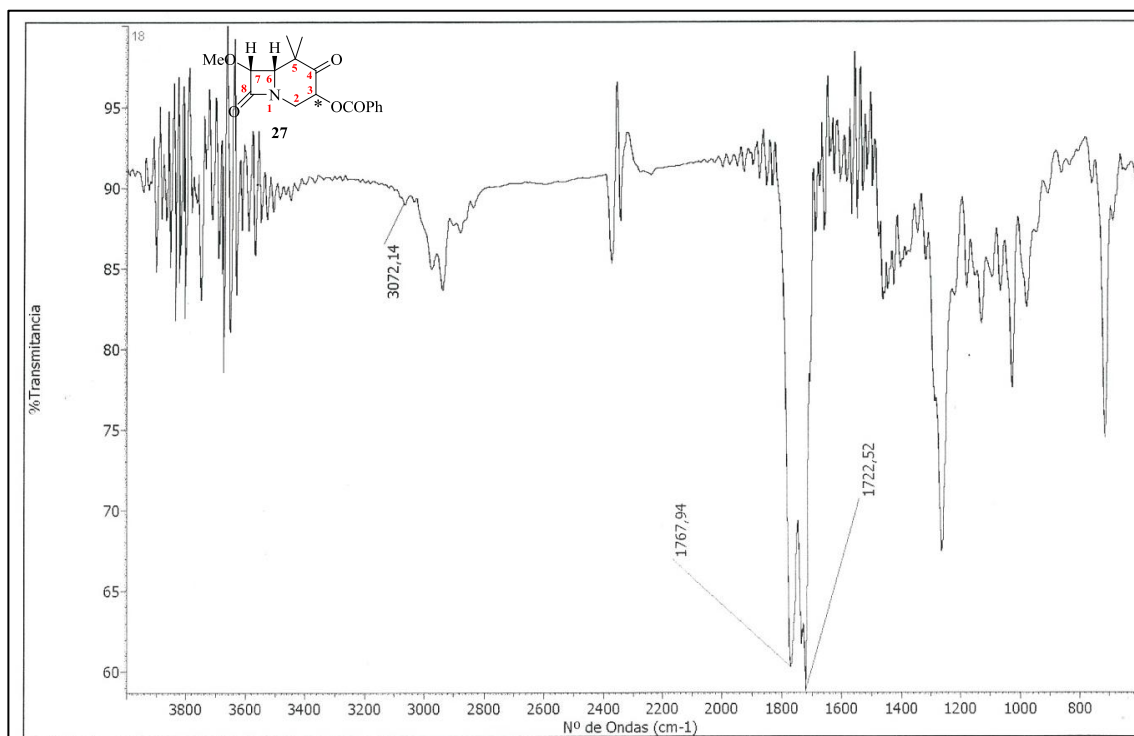
Espectro 57 – Espectro de RMN HMBC da bilactama 27



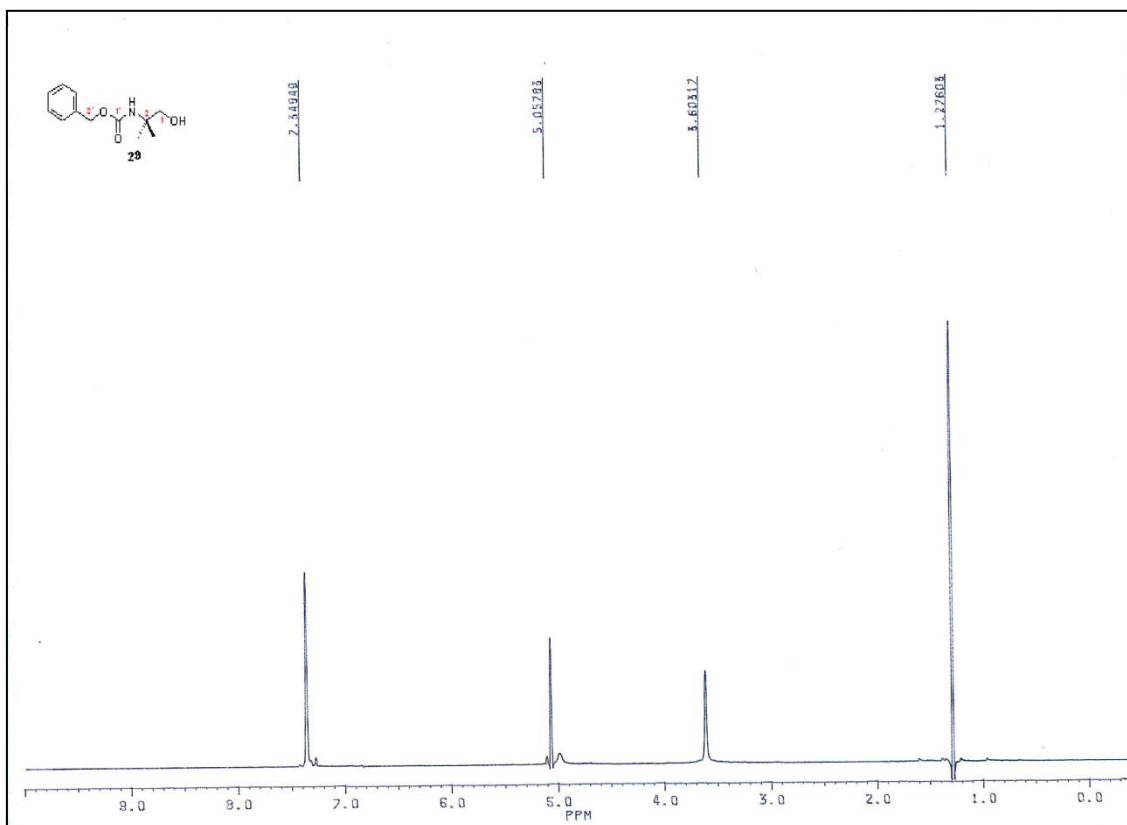
Espectro 58 – Espectro de RMN COSY da bilactama 27



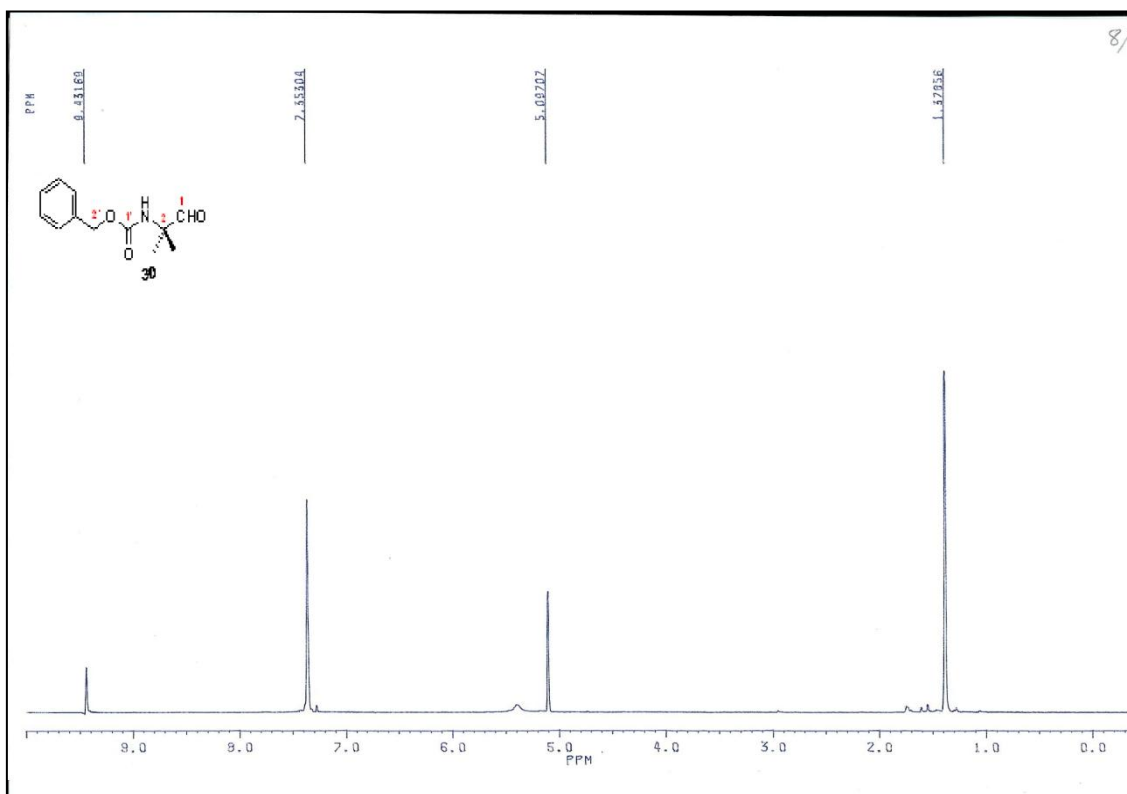
Espectro 59 – Espectro de massa da bilactama 27



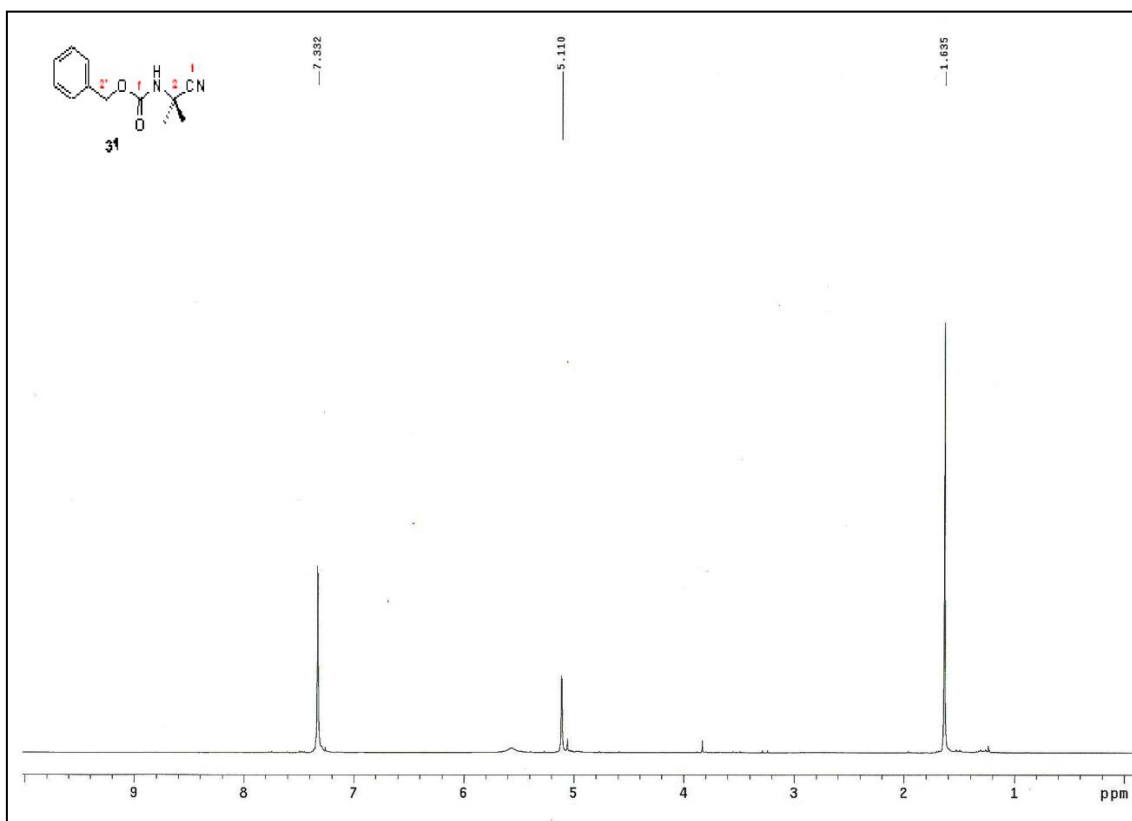
Espectro 60 – Espectro de IV da bilactama 27



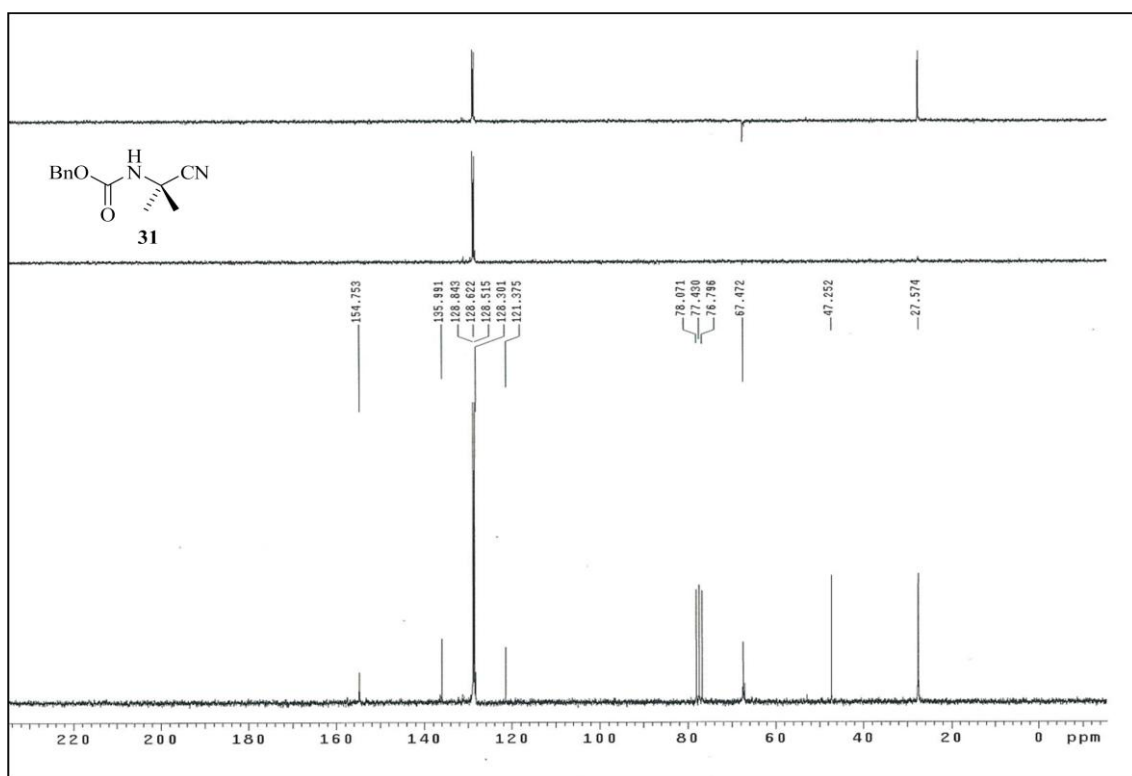
Espectro 61 – Espectro de RMN ¹H do carbamato 29



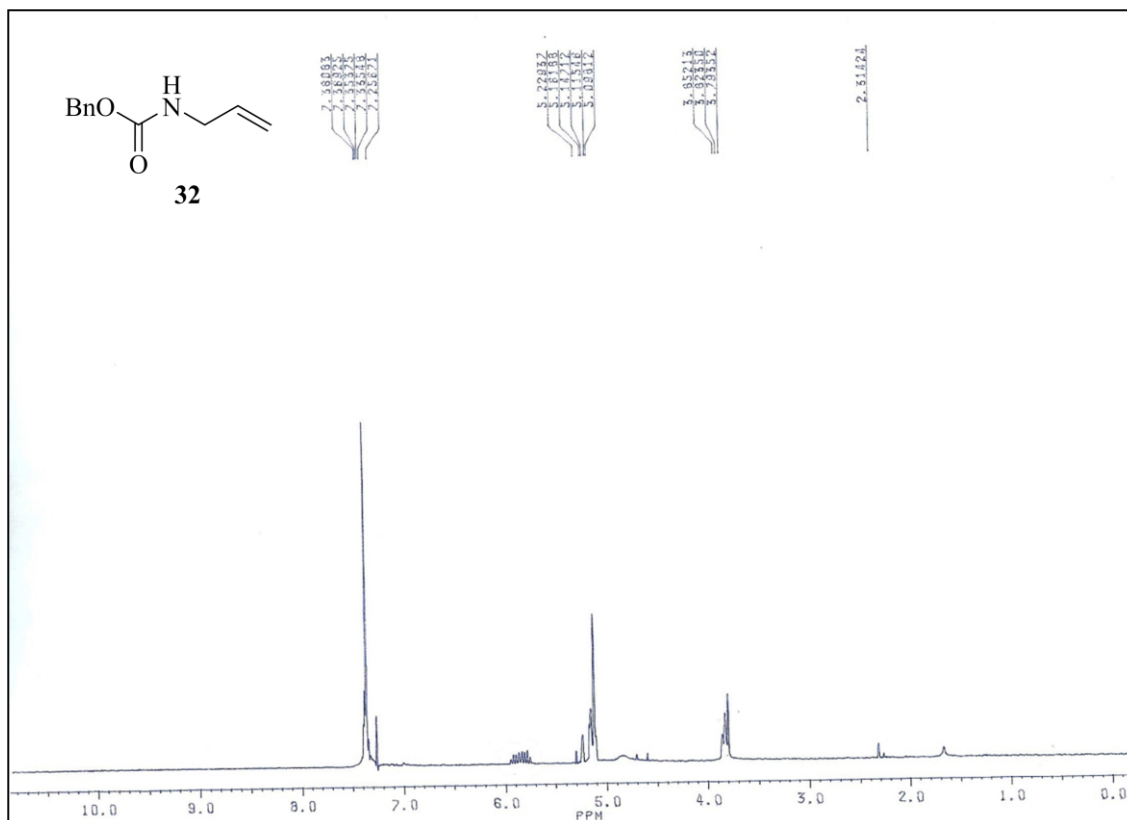
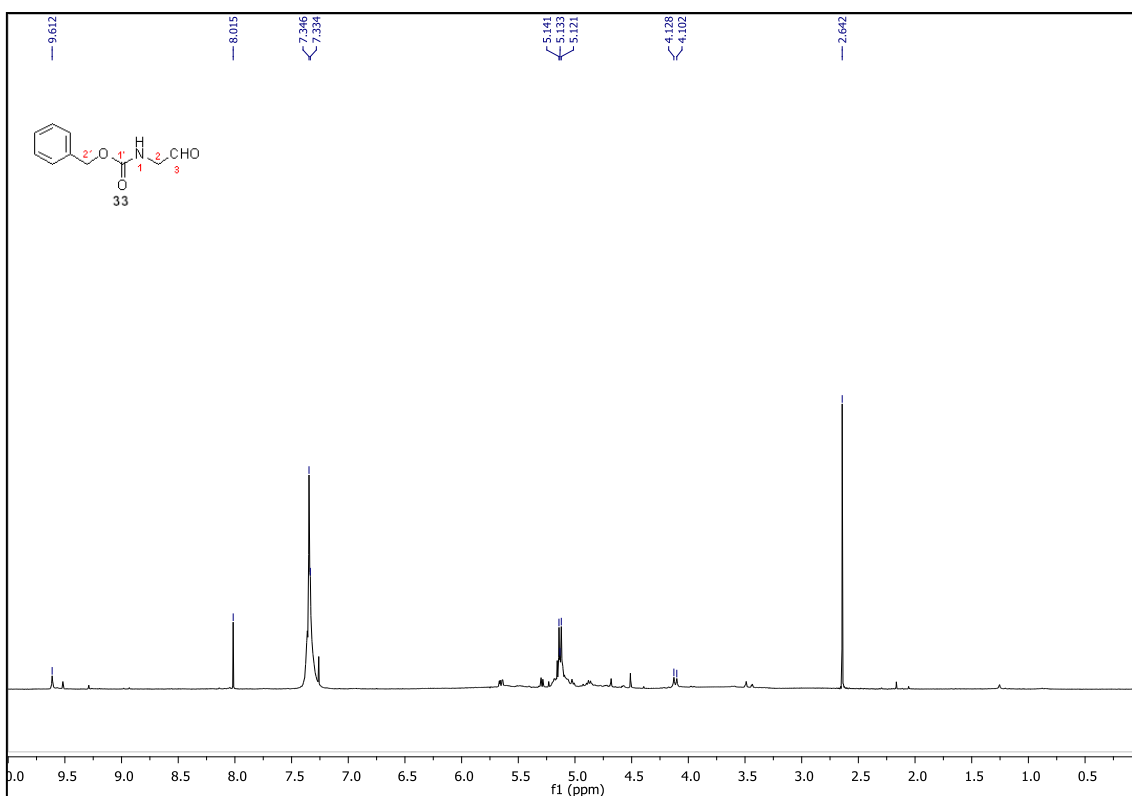
Espectro 62 – Espectro de RMN ¹H do carbamato 30

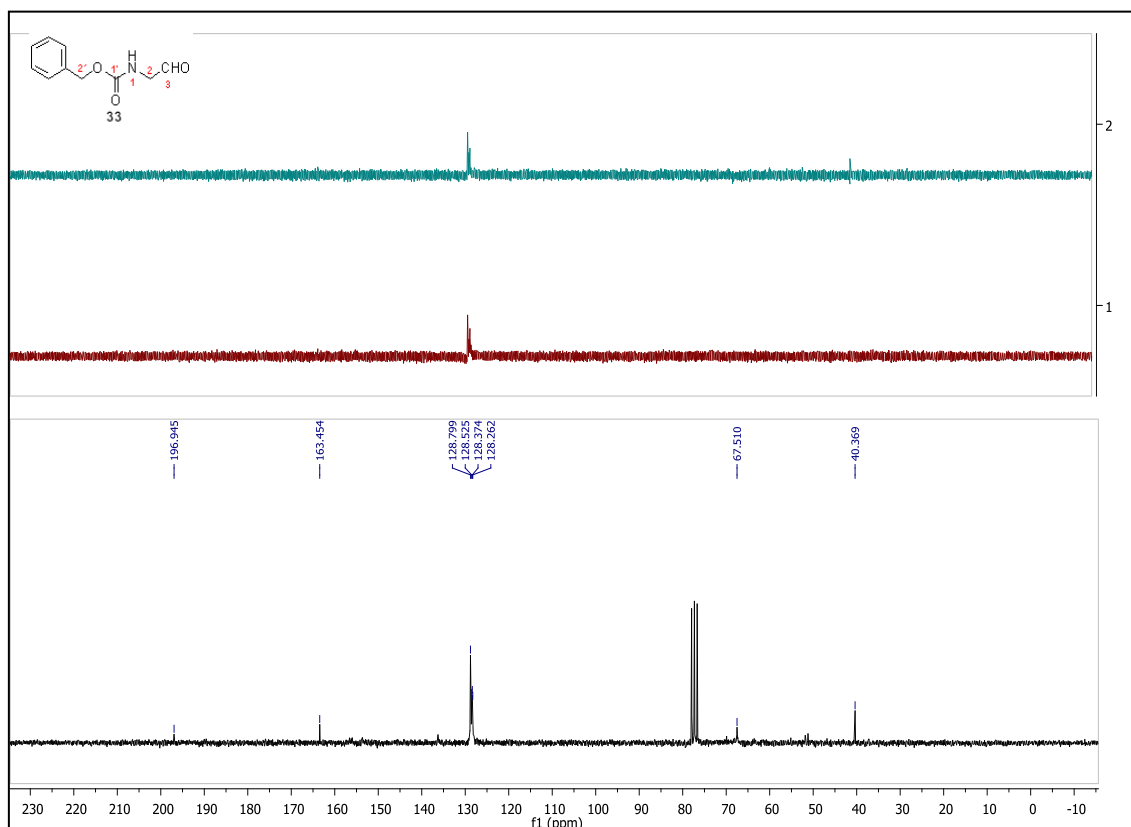


Espectro 63 – Espectro de RMN ¹H do carbamato 31

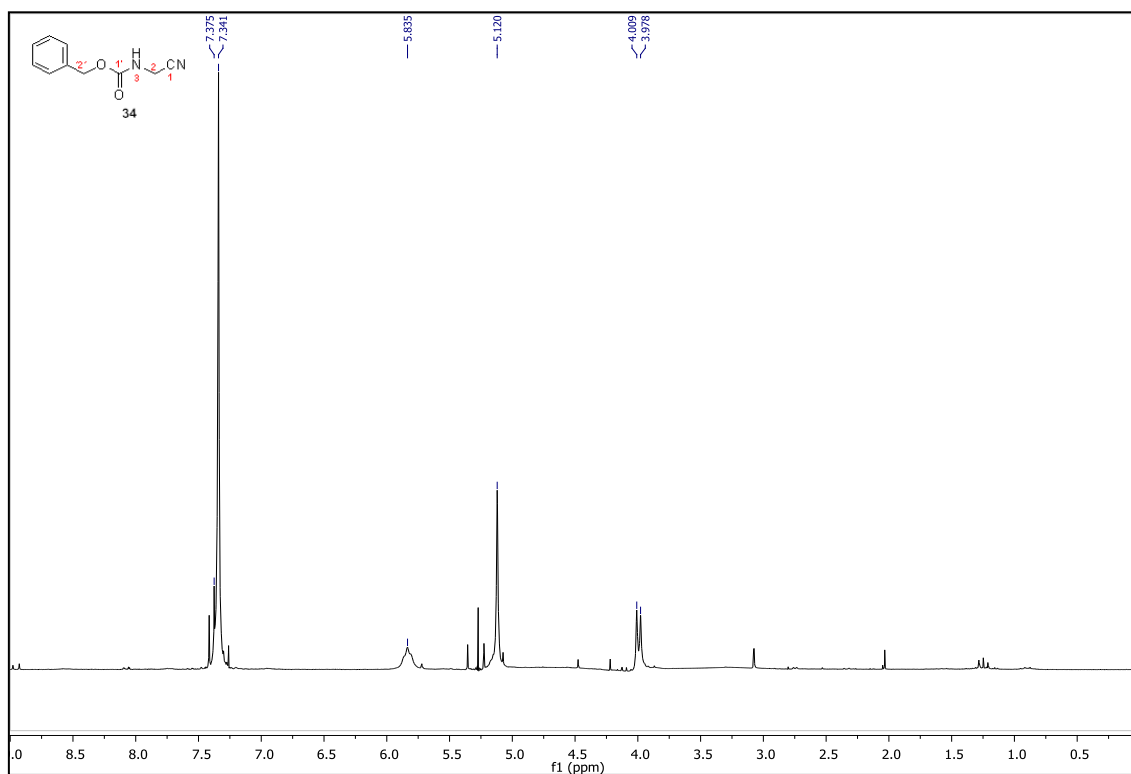


Espectro 64 – Espectro de RMN ¹³C e DEPT do carbamato 31

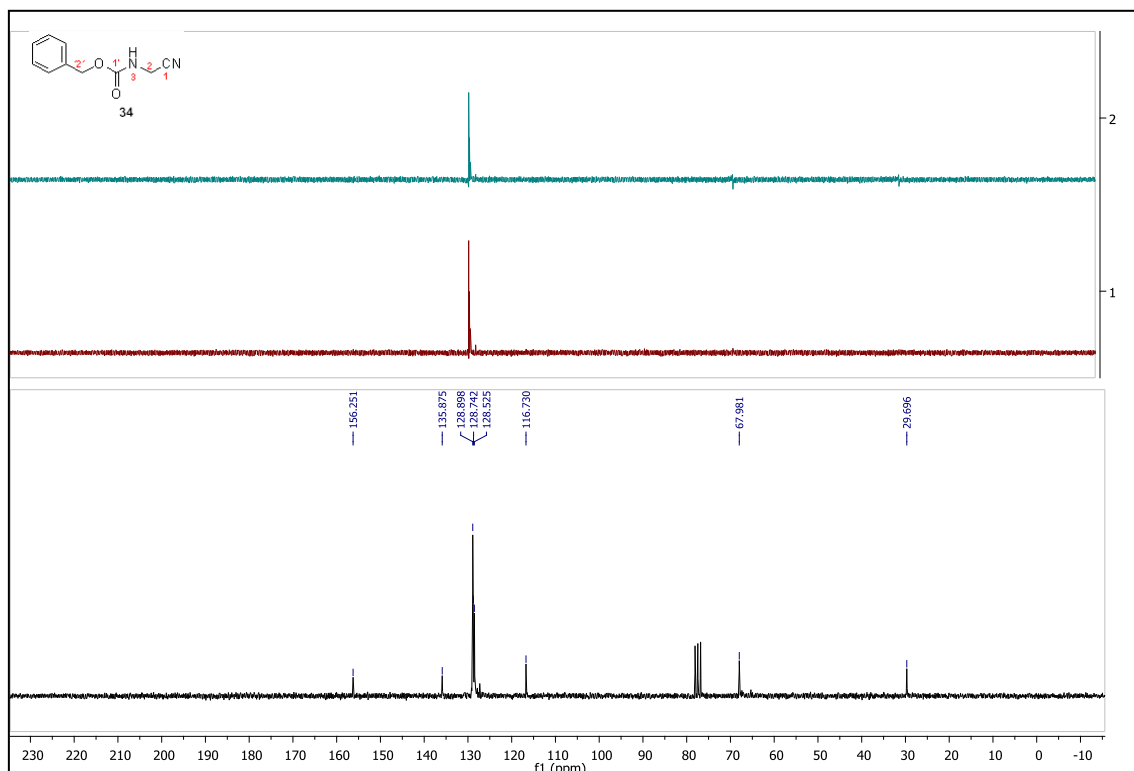
Espectro 65 – Espectro de RMN ¹H do carbamato 32Espectro 66 – Espectro de RMN ¹H do carbamato 33



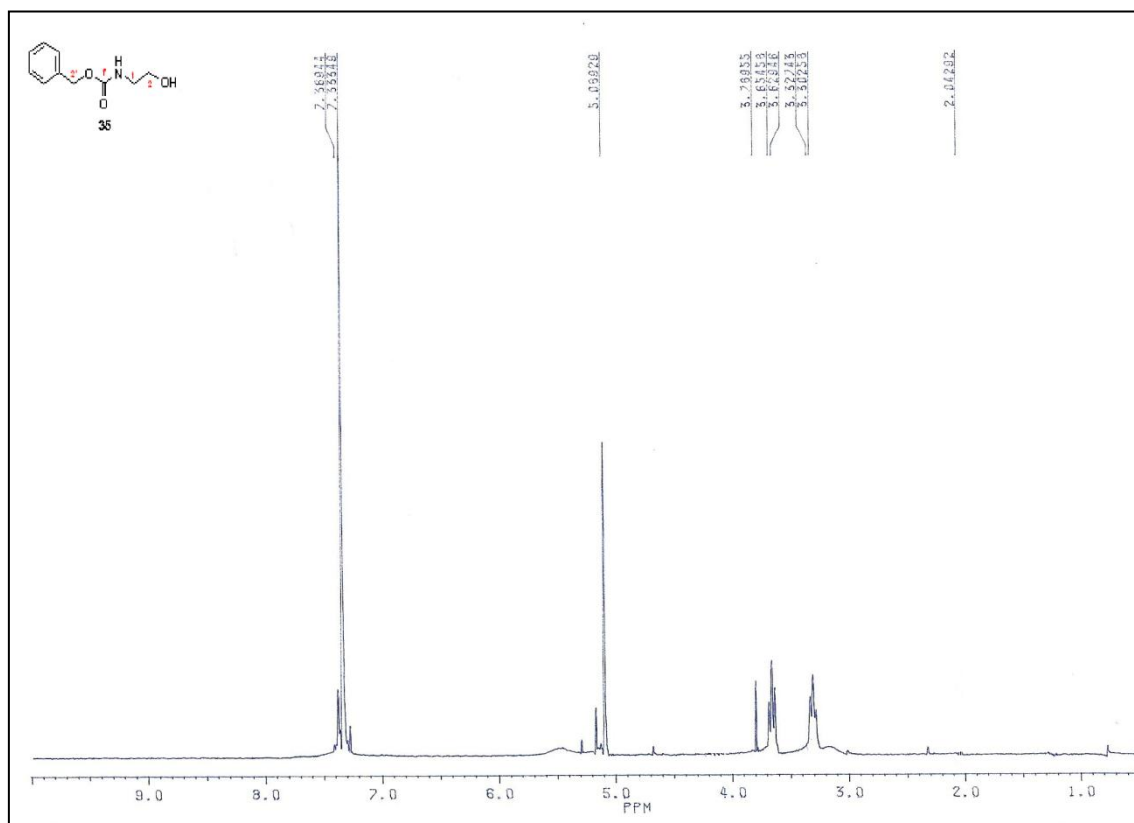
Espectro 67 – Espectro de RMN ^{13}C do carbamato 33



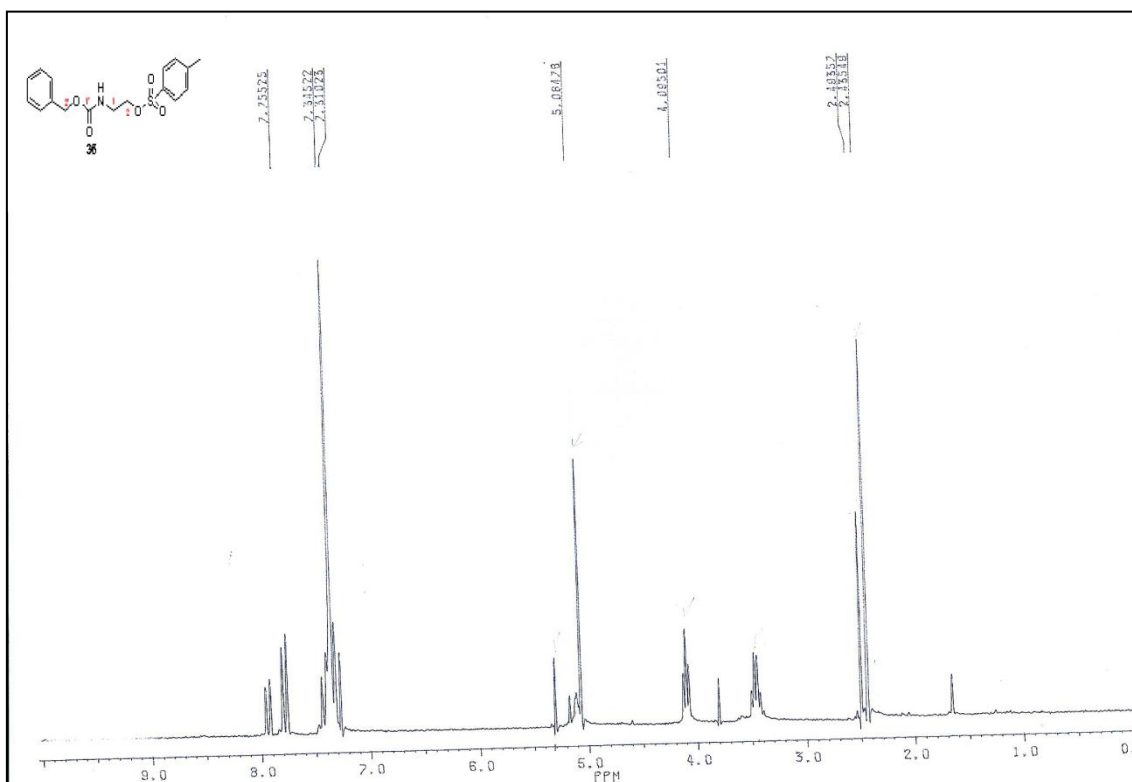
Espectro 68 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 34



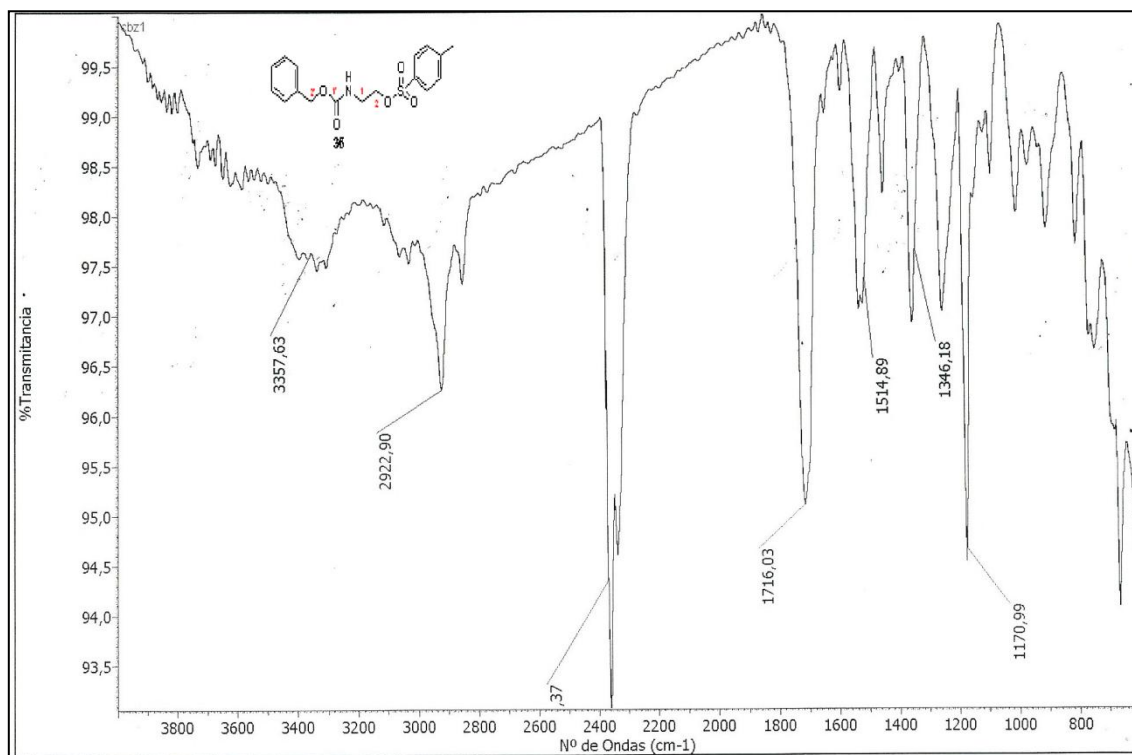
Espectro 69 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do carbamato 34



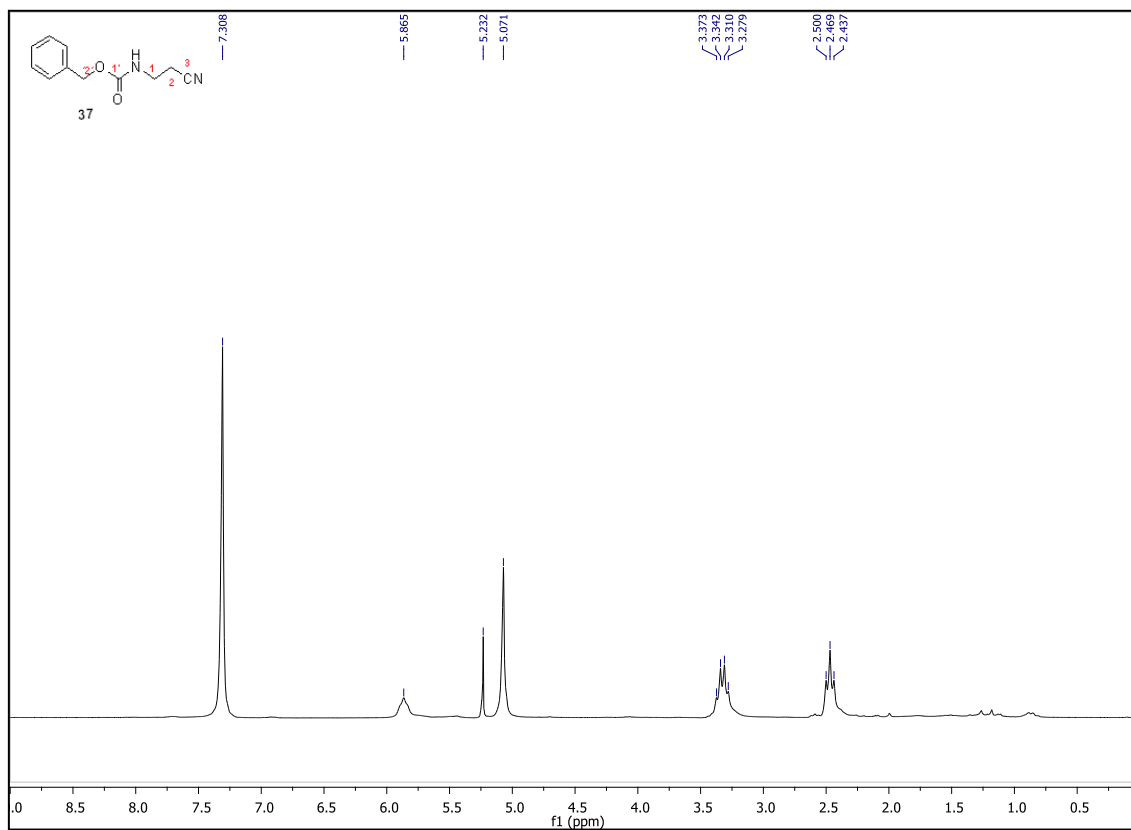
Espectro 70 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 35



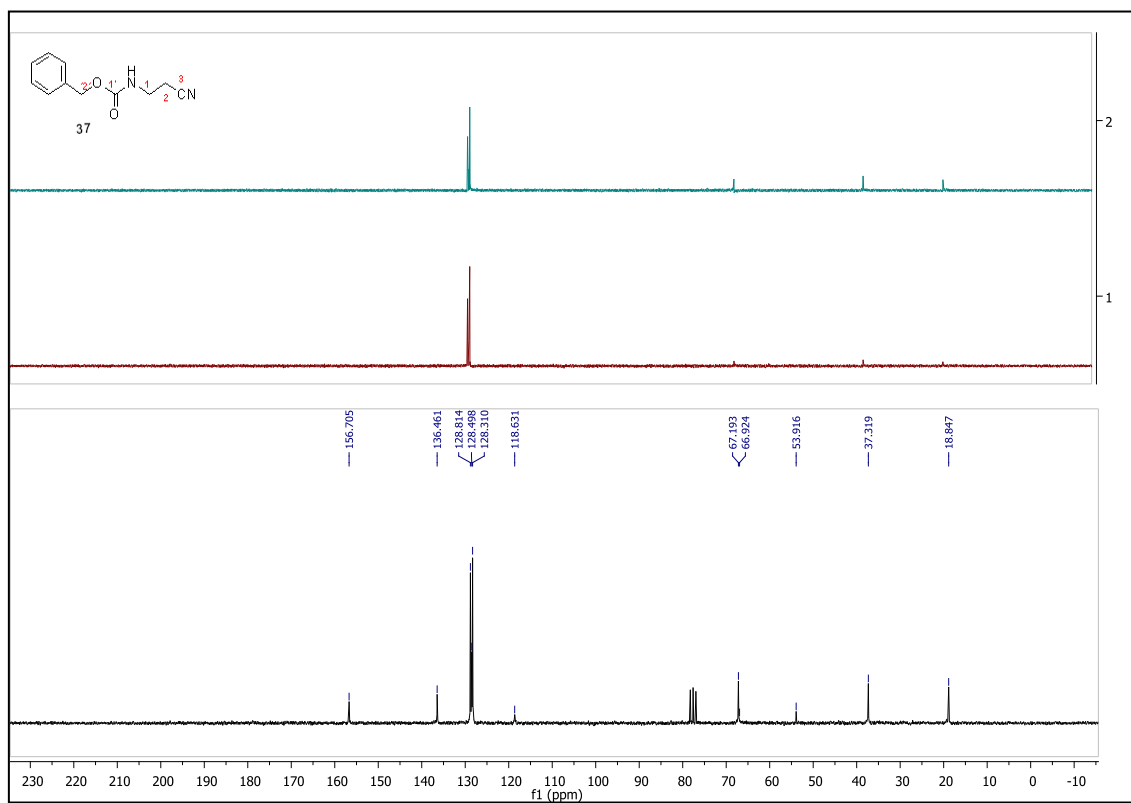
Espectro 71 – Espectro de RMN ^1H da carbamato 36



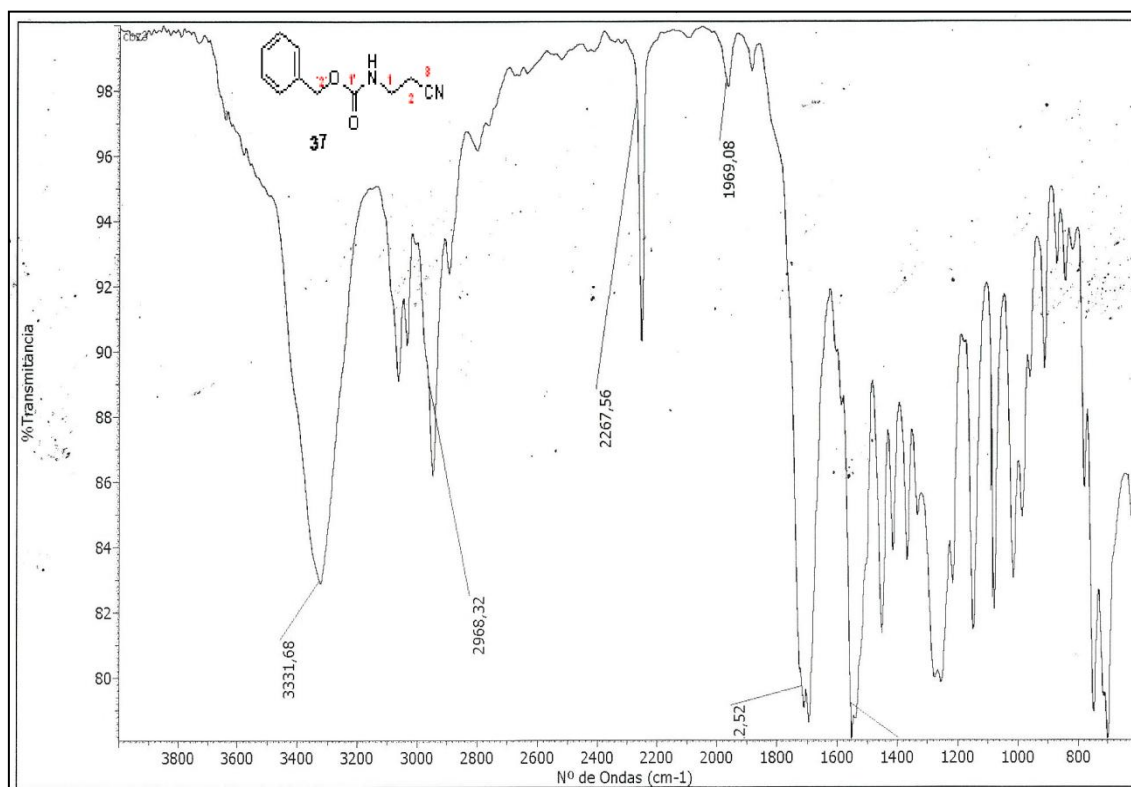
Espectro 72 – Espectro de IV do carbamato 36



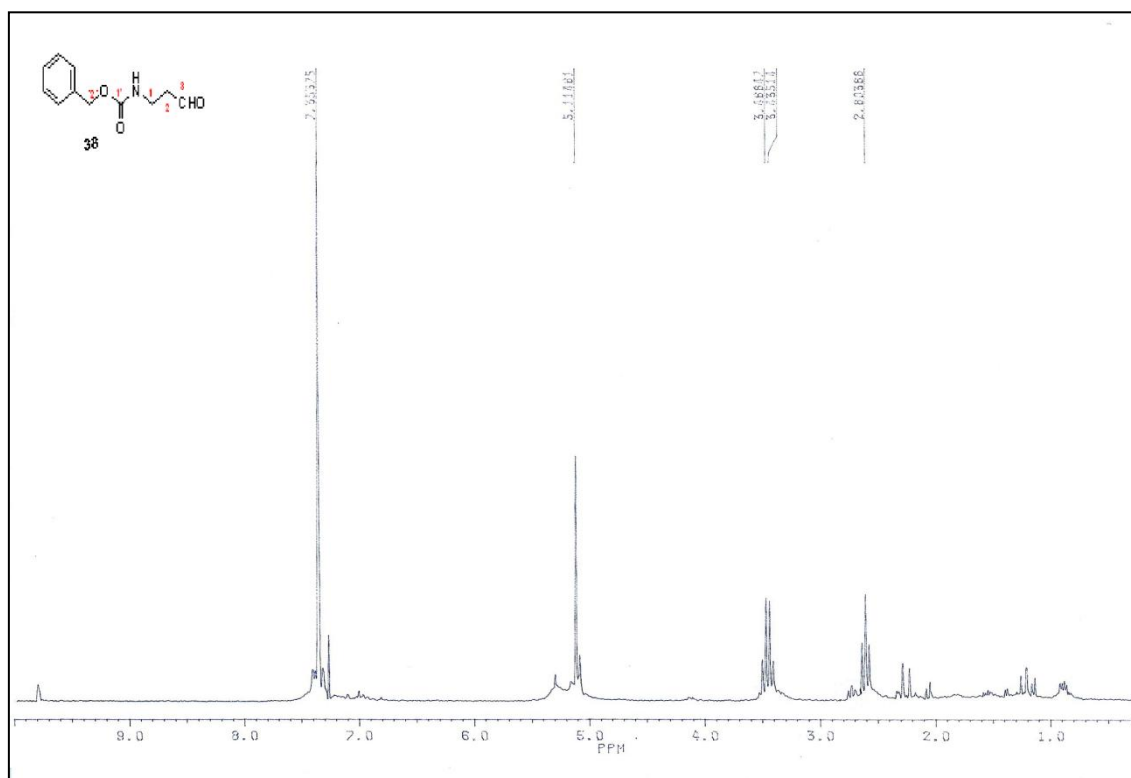
Espectro 73 – Espectro de RMN ^1H do carbamato 37



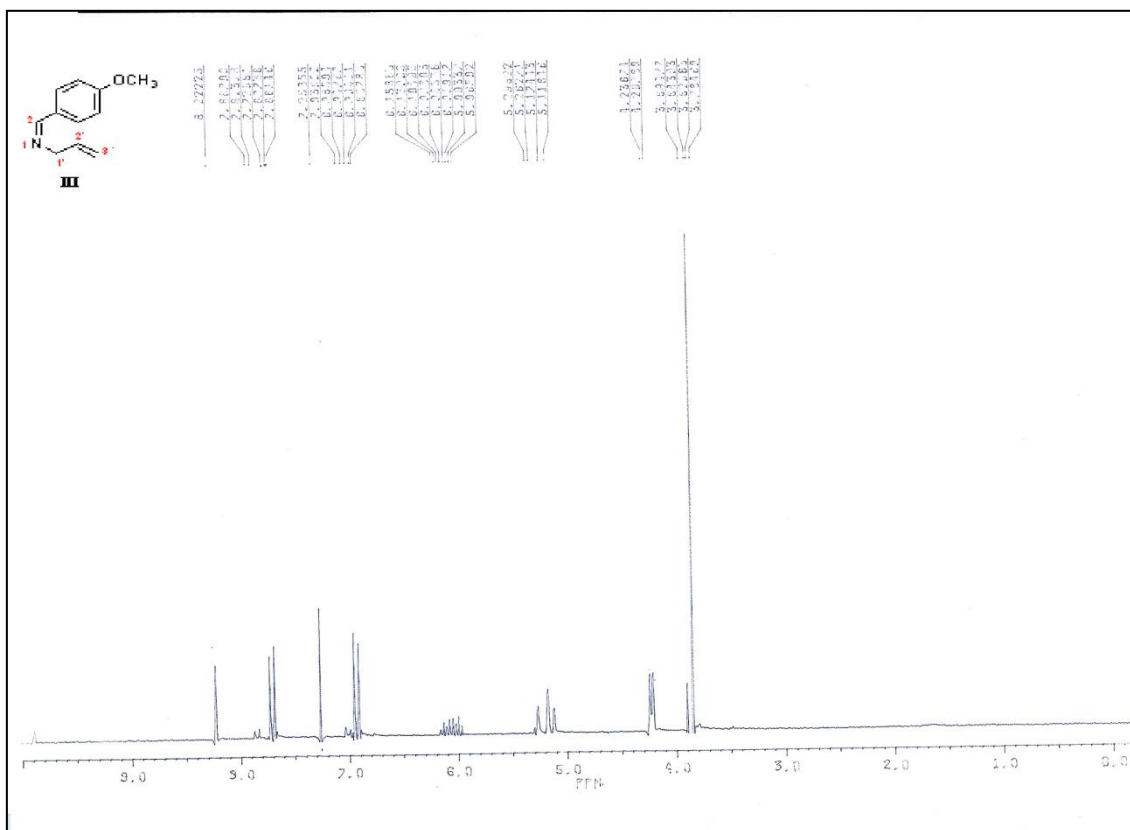
Espectro 74 – Espectro de RMN ^{13}C do carbamato 37



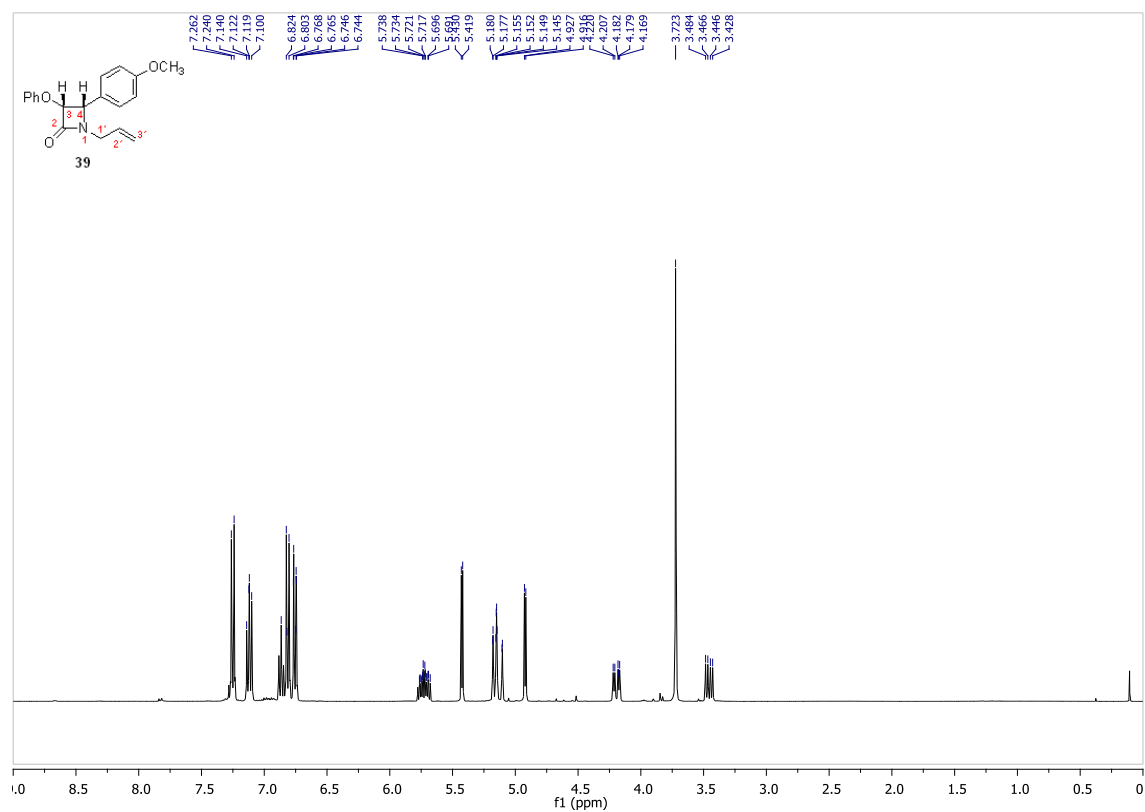
Espectro 75 – Espectro de IV do carbamato 37



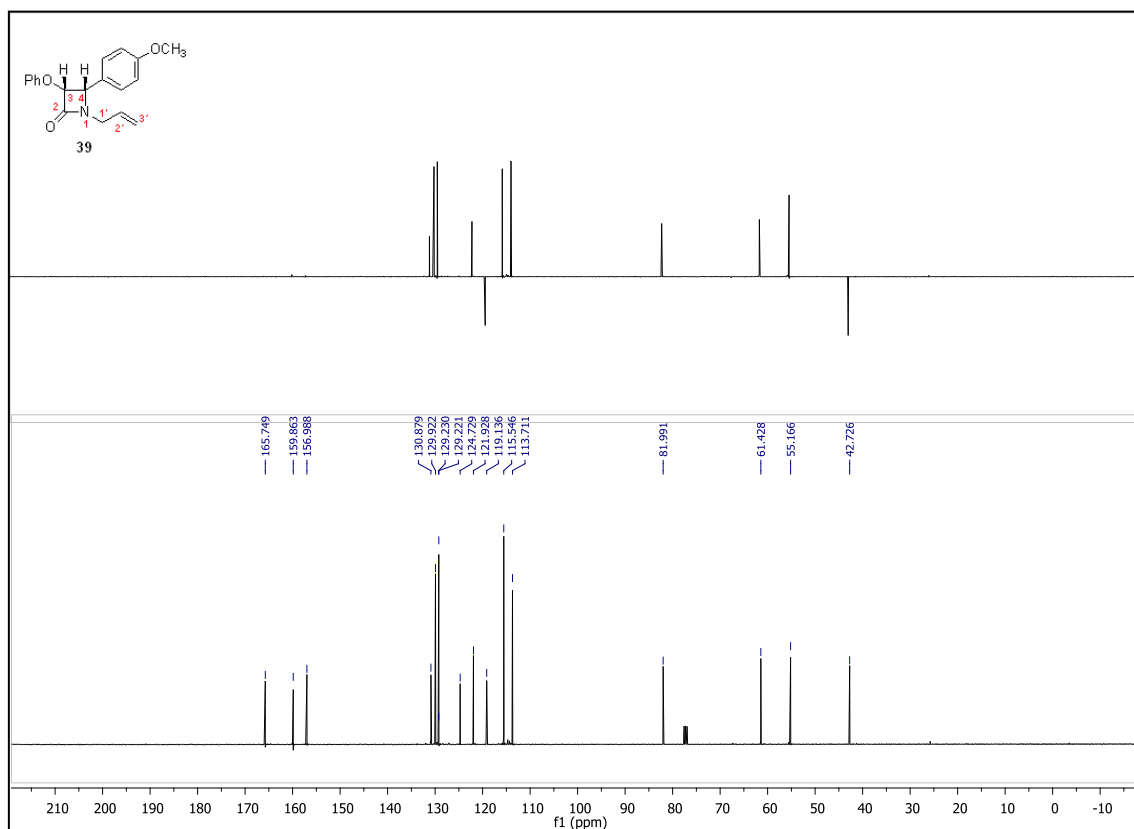
Espectro 76 – Espectro de RMN 1H do carbamato 38



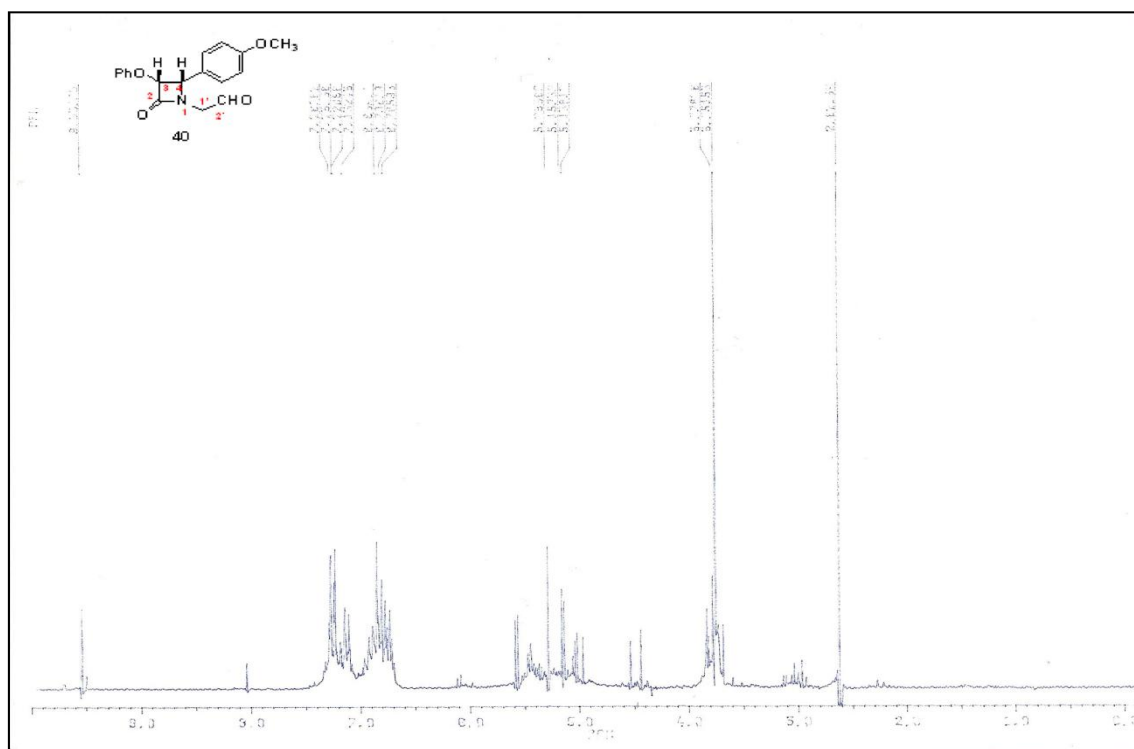
Espectro 77 – Espectro de RMN ¹H da imina III



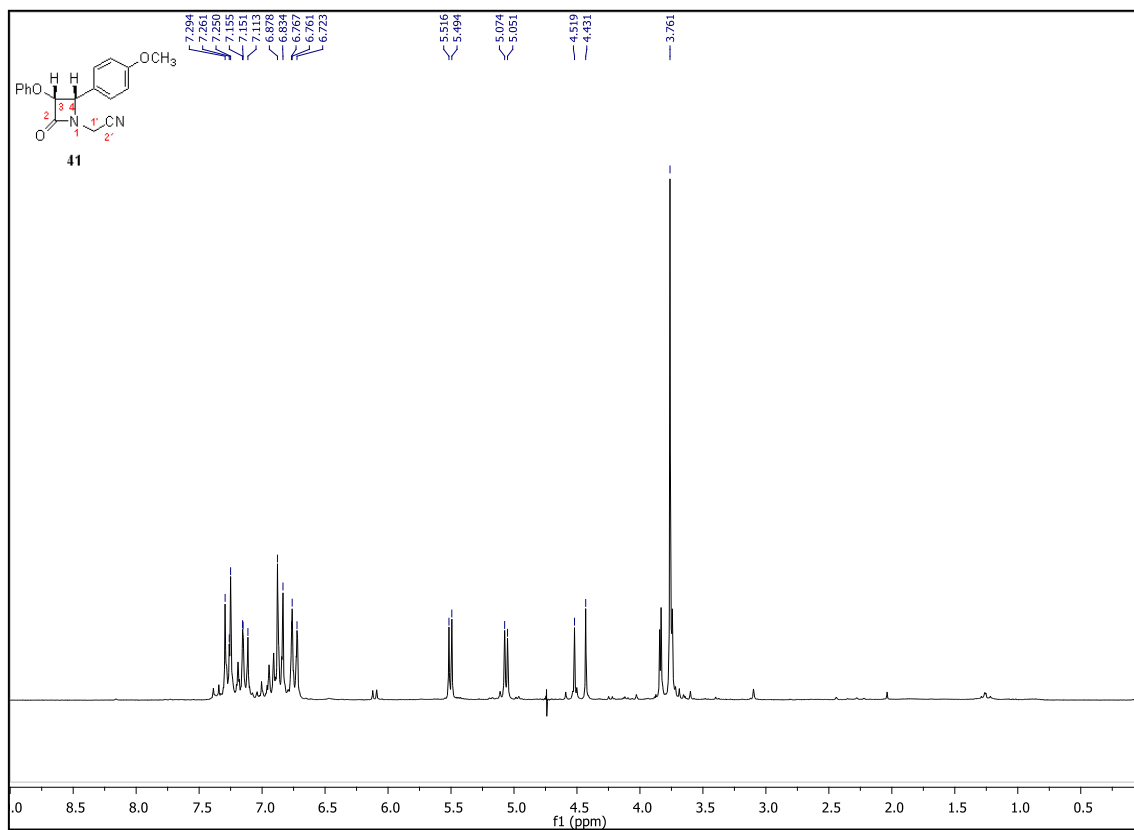
Espectro 78 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 39



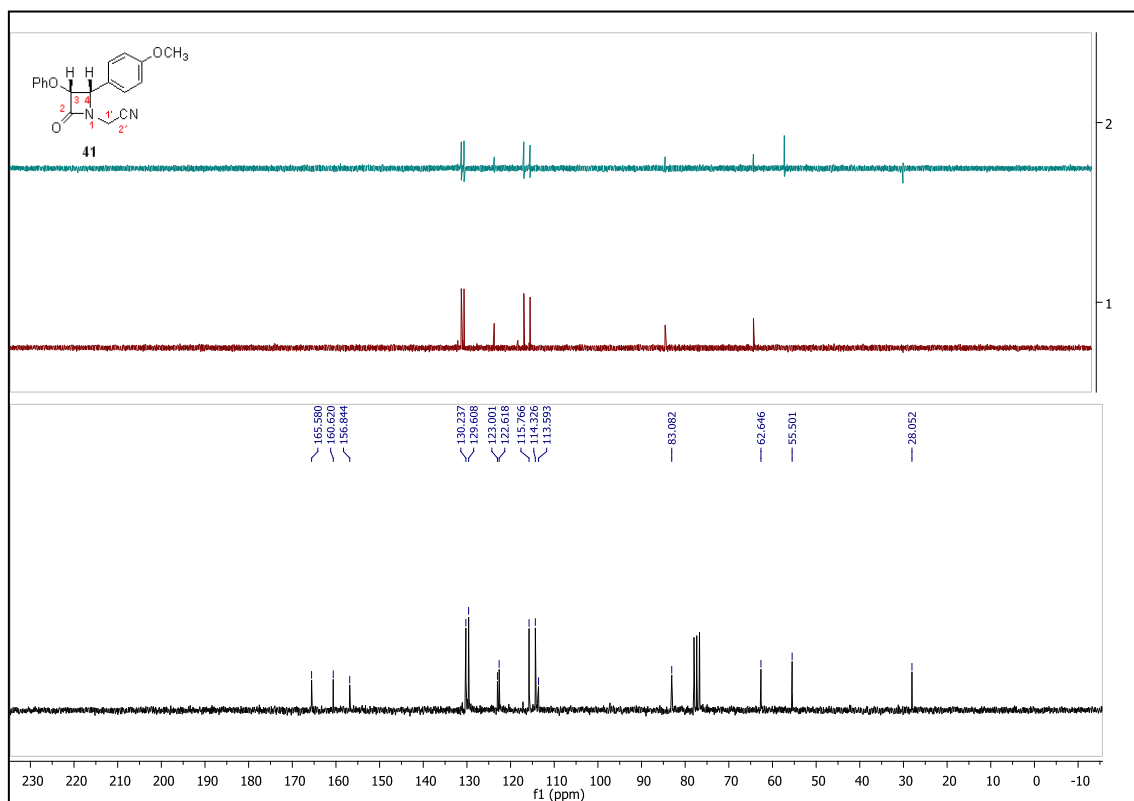
Espectro 79 – Espectro de RMN ¹³C e DEPT da monolactama 39



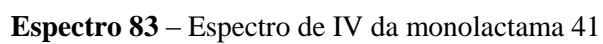
Espectro 80 – Espectro de RMN ¹H da monolactama 40

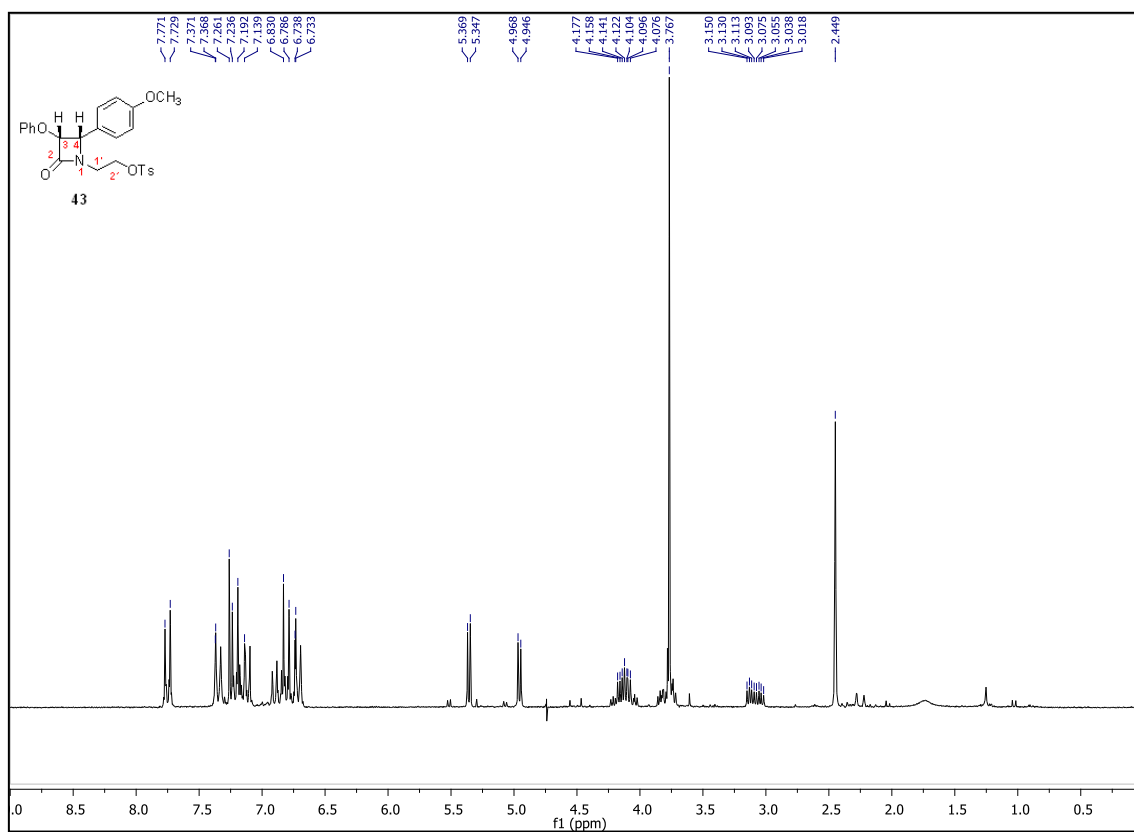


Espectro 81 – Espectro de RMN ^1H da monolactama **41**

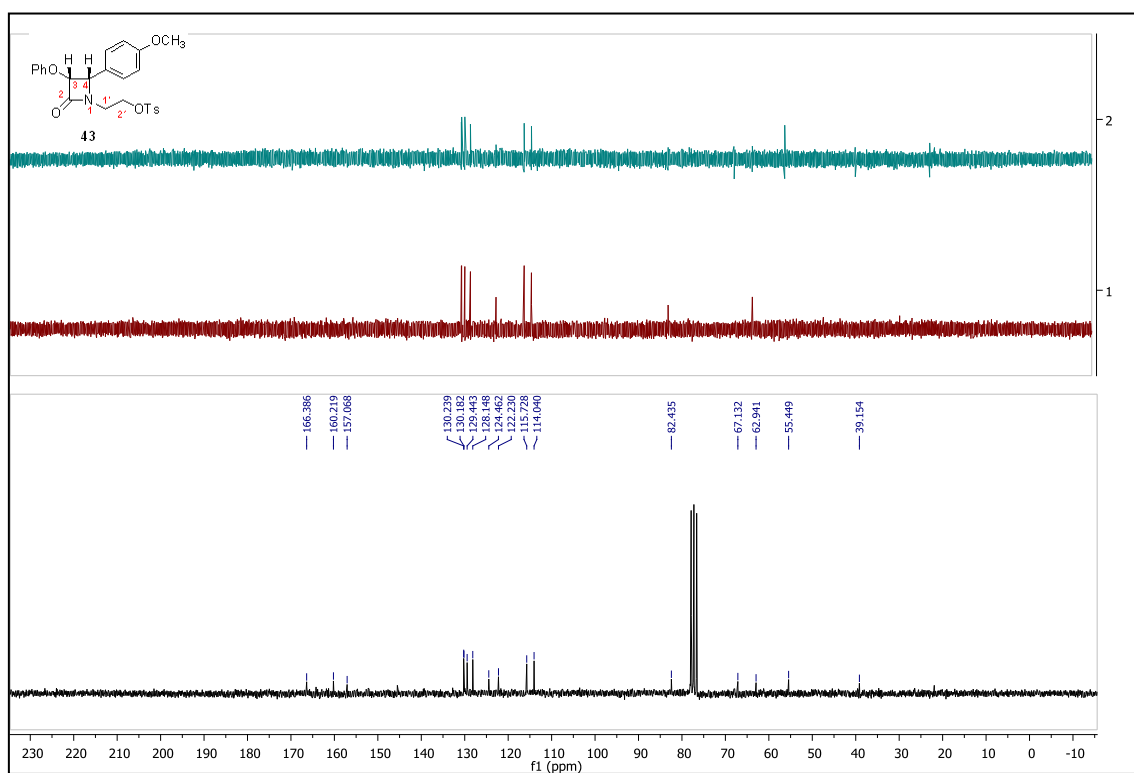


Espectro 82 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama **41**

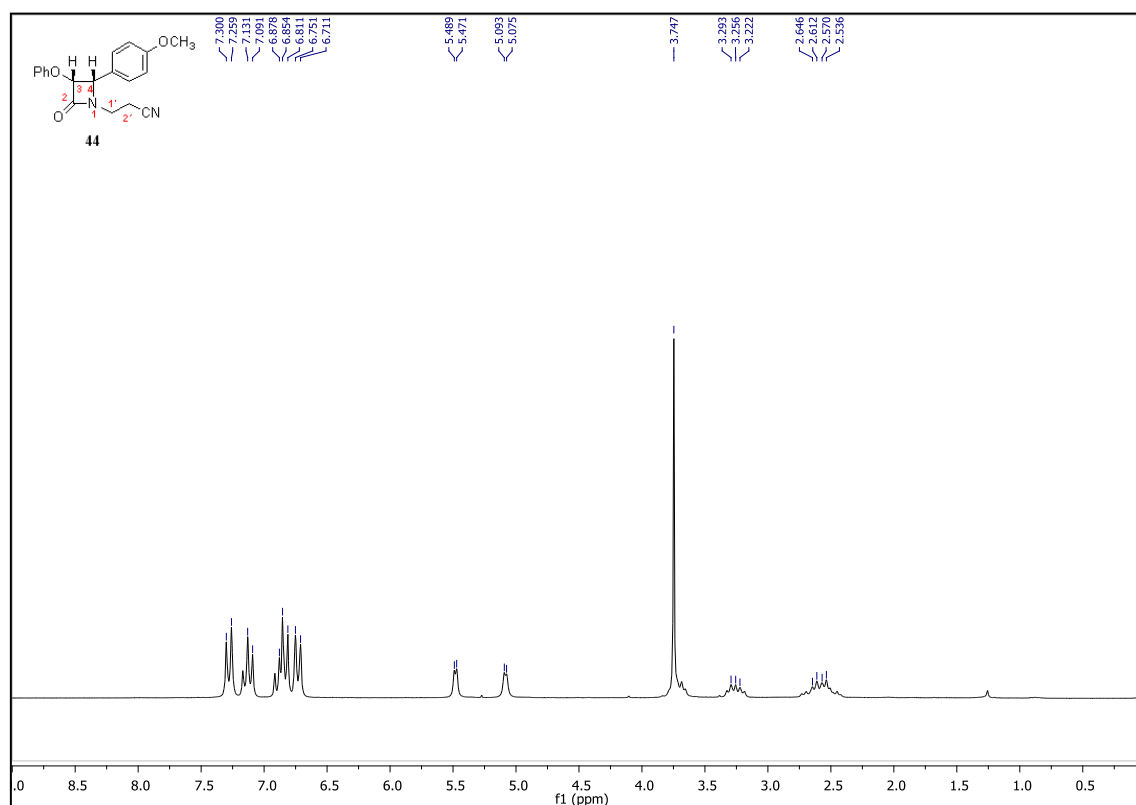




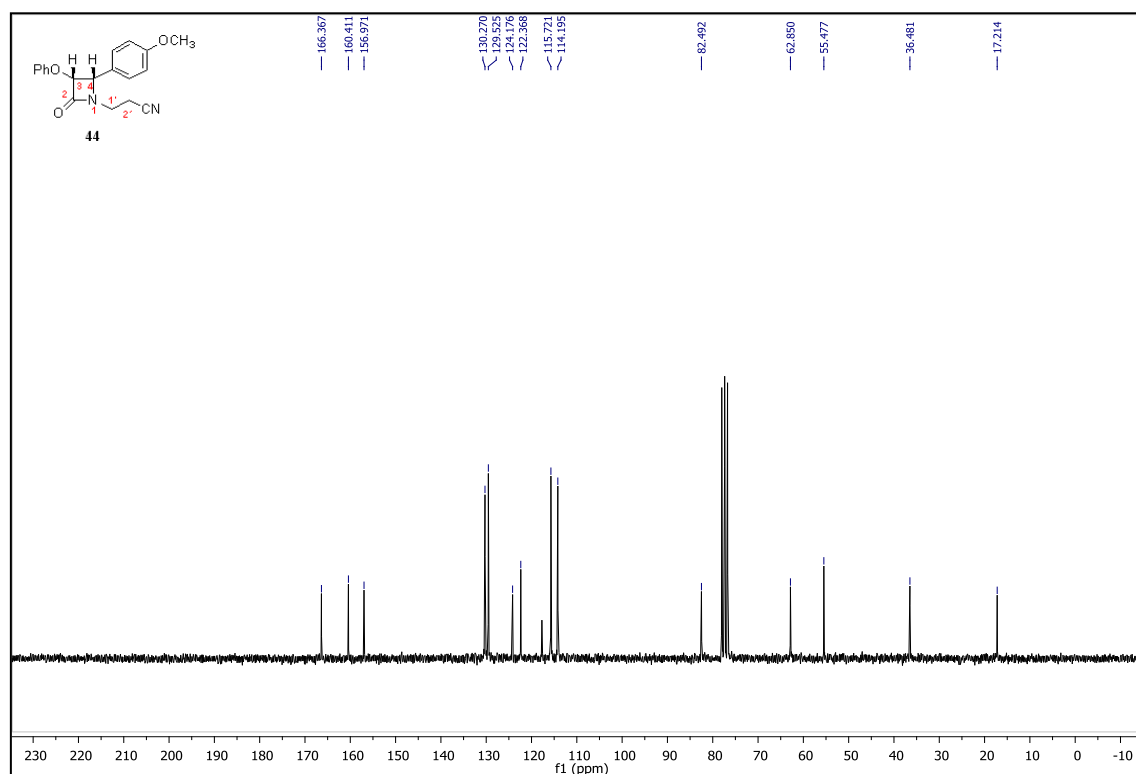
Espectro 85 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 43



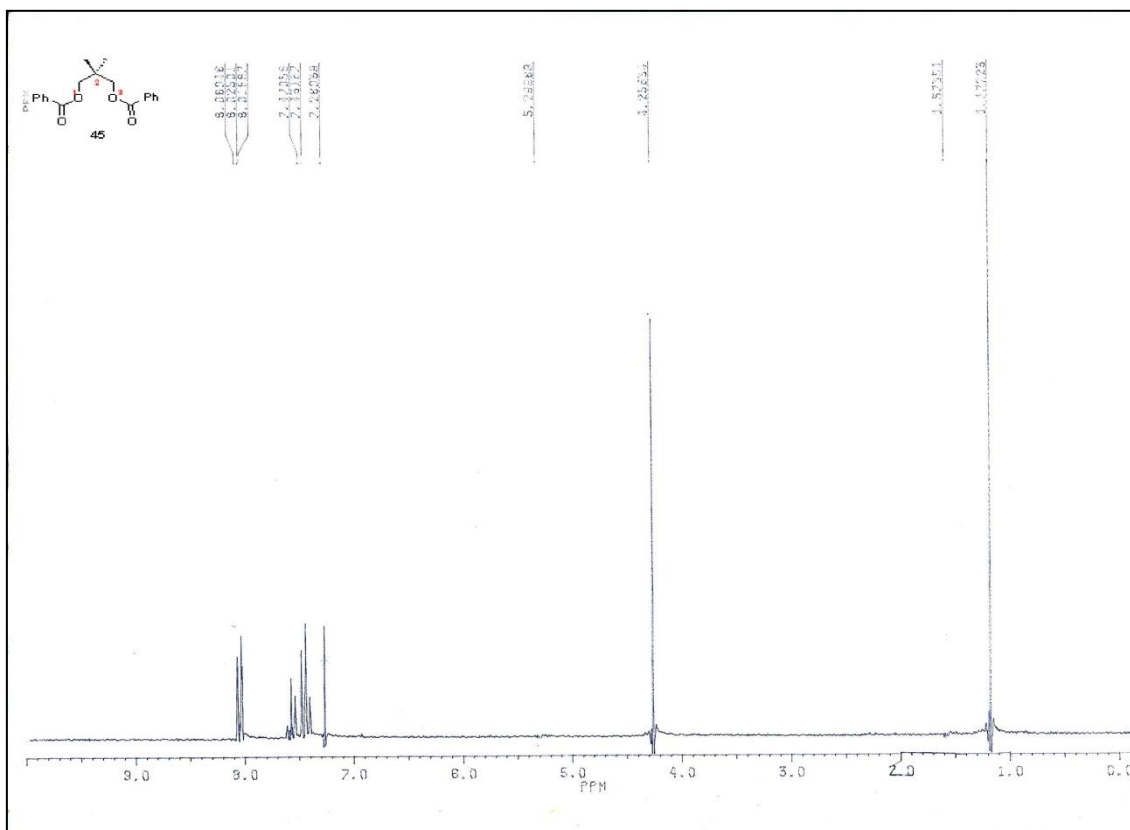
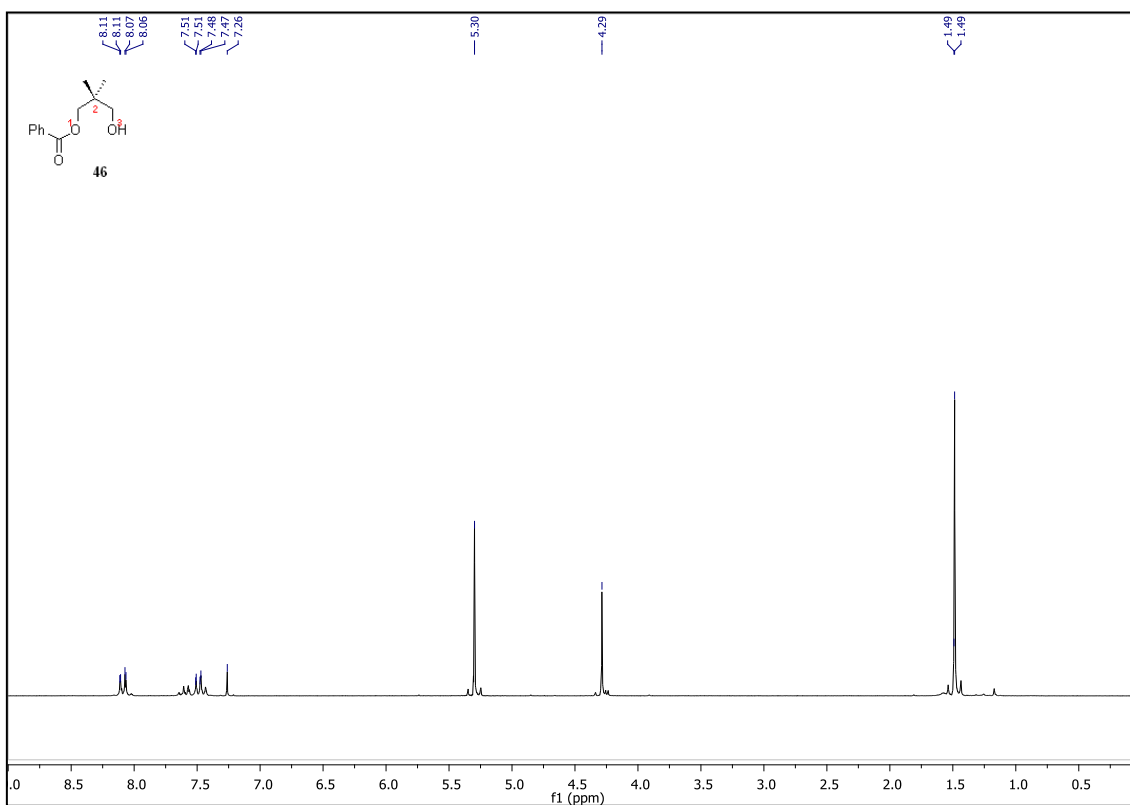
Espectro 86 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT da monolactama 43

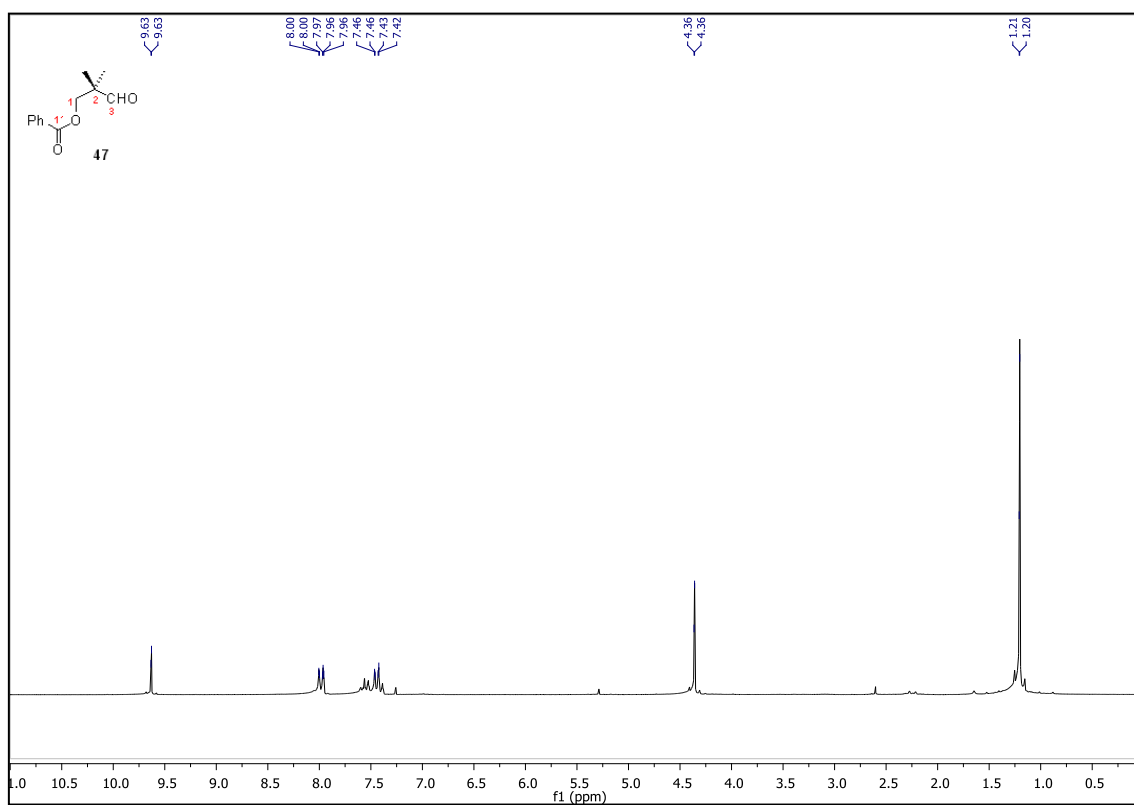


Espectro 87 – Espectro de RMN ^1H da monolactama 44

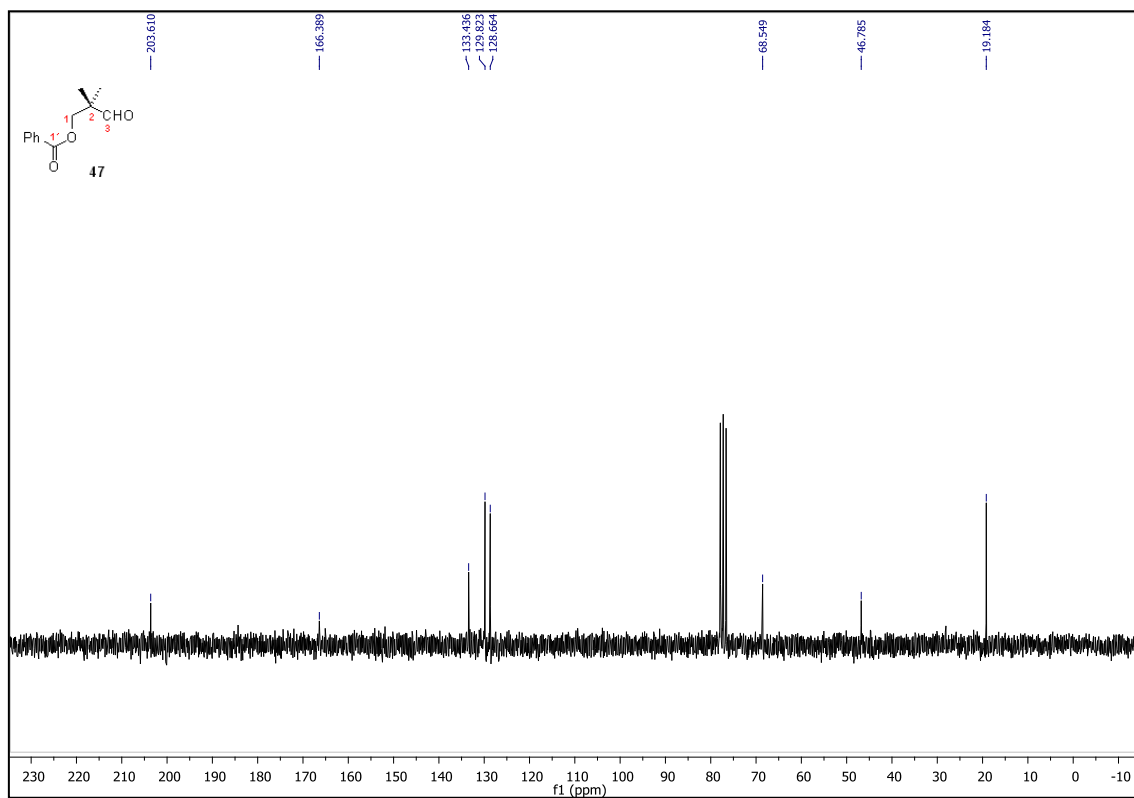


Espectro 88 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 44

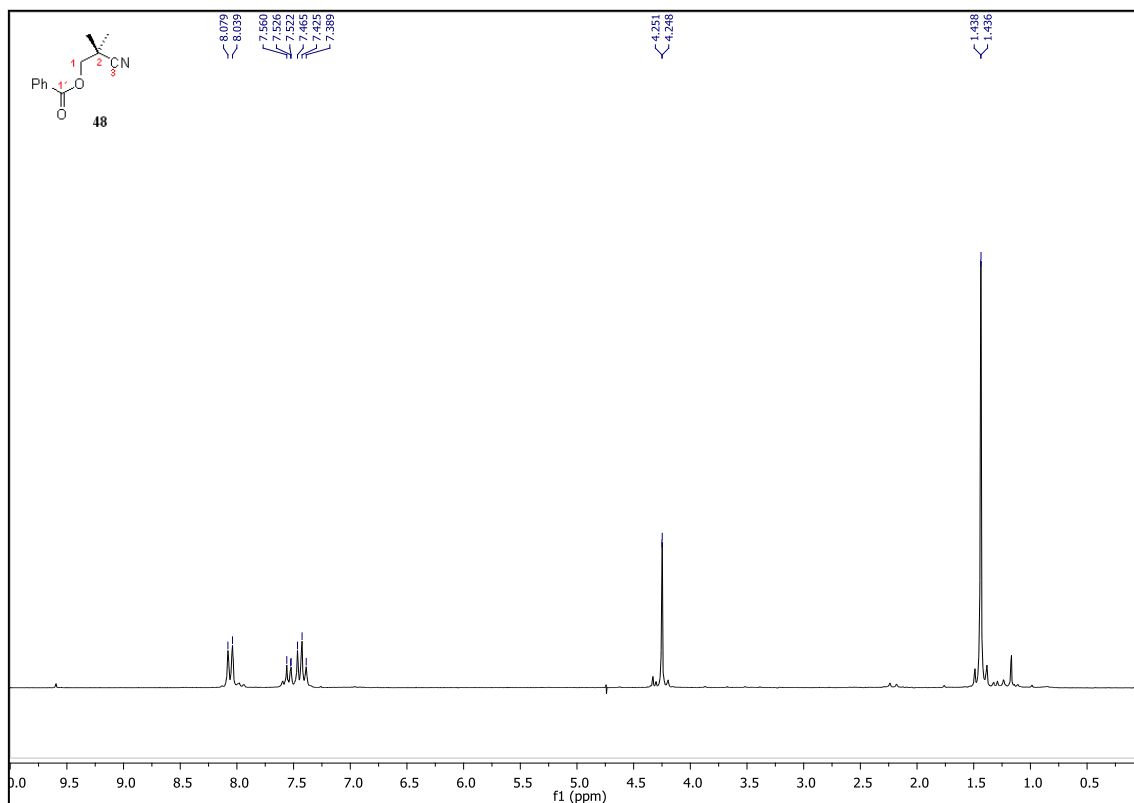
Espectro 89 – Espectro de RMN ¹H do composto 45Espectro 90 – Espectro de RMN ¹H do composto 46



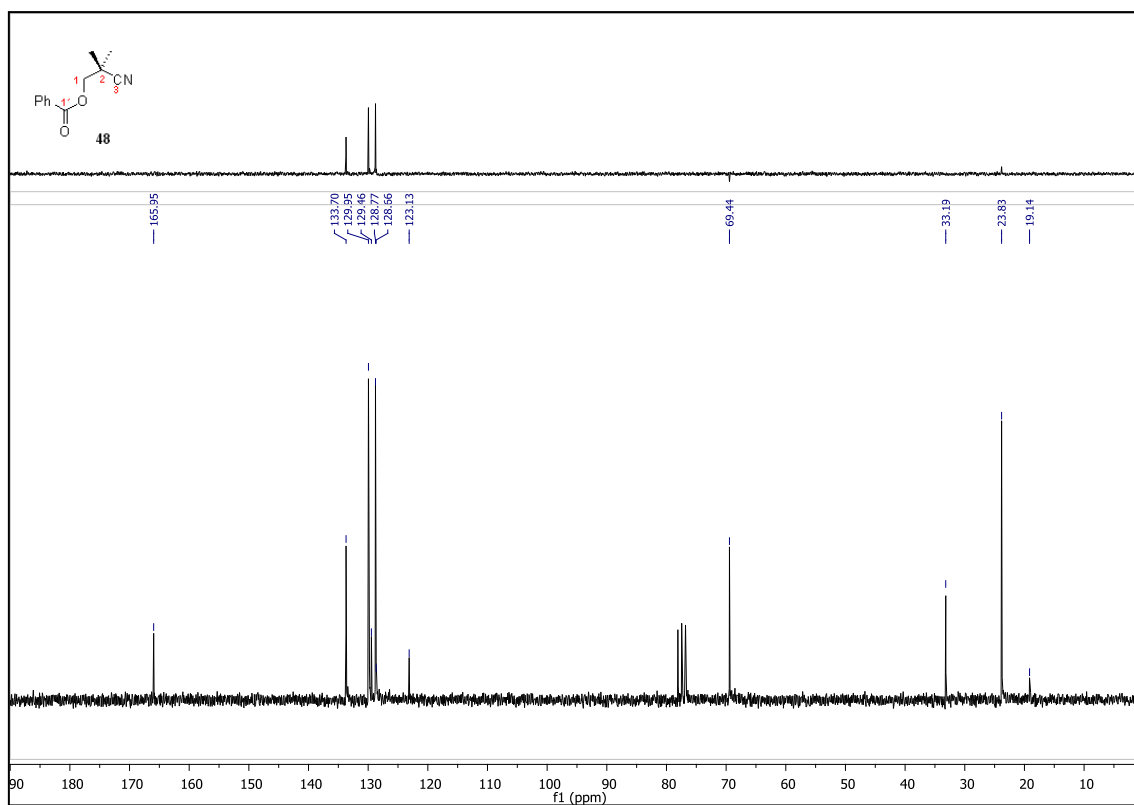
Espectro 91 – Espectro de RMN ^1H do composto 47



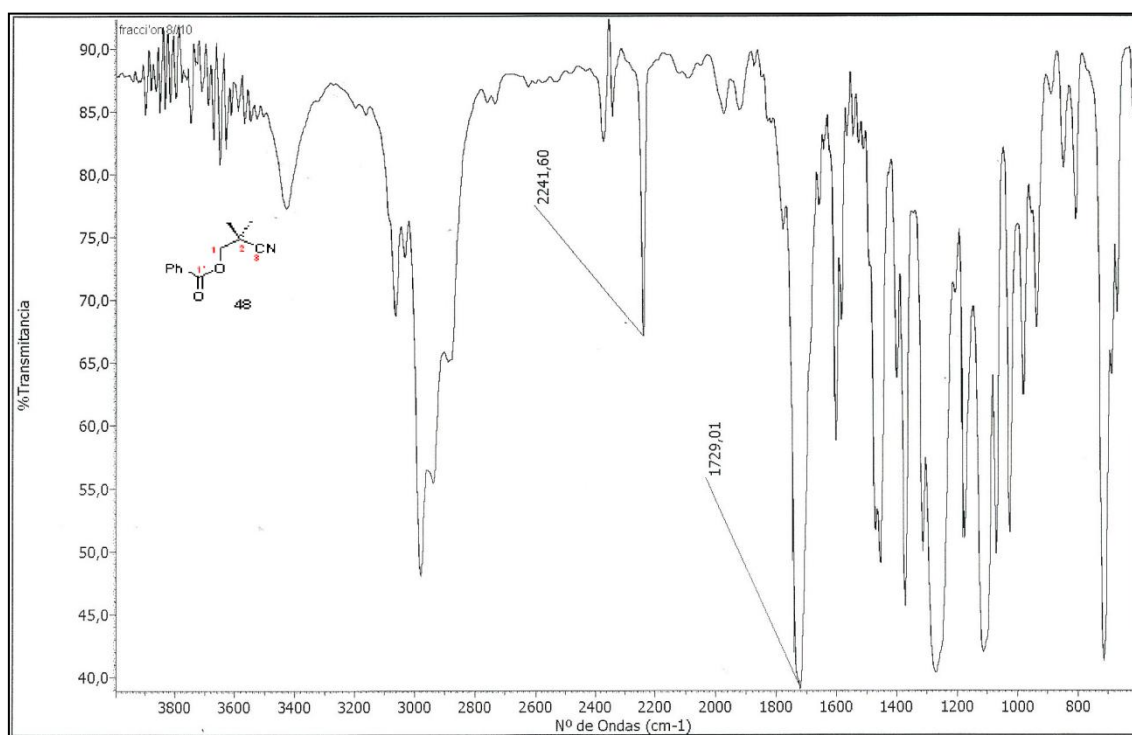
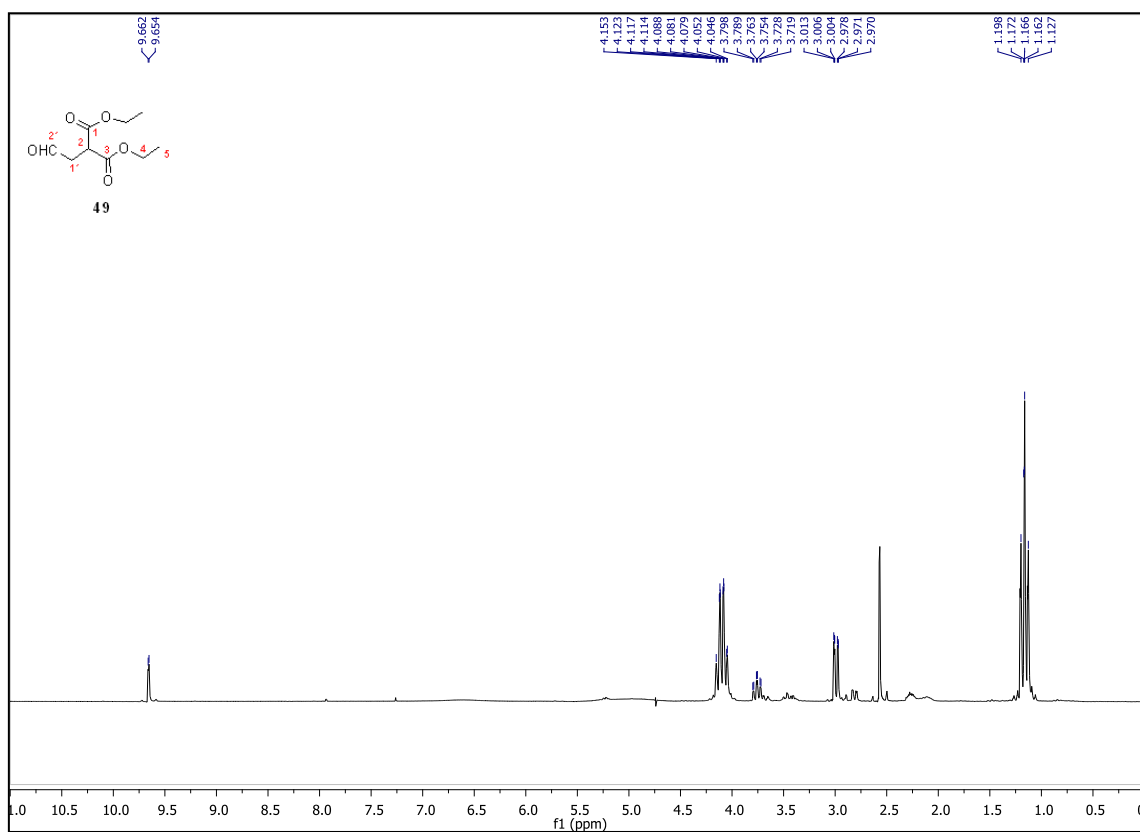
Espectro 92 – Espectro de RMN ^{13}C da monolactama 47

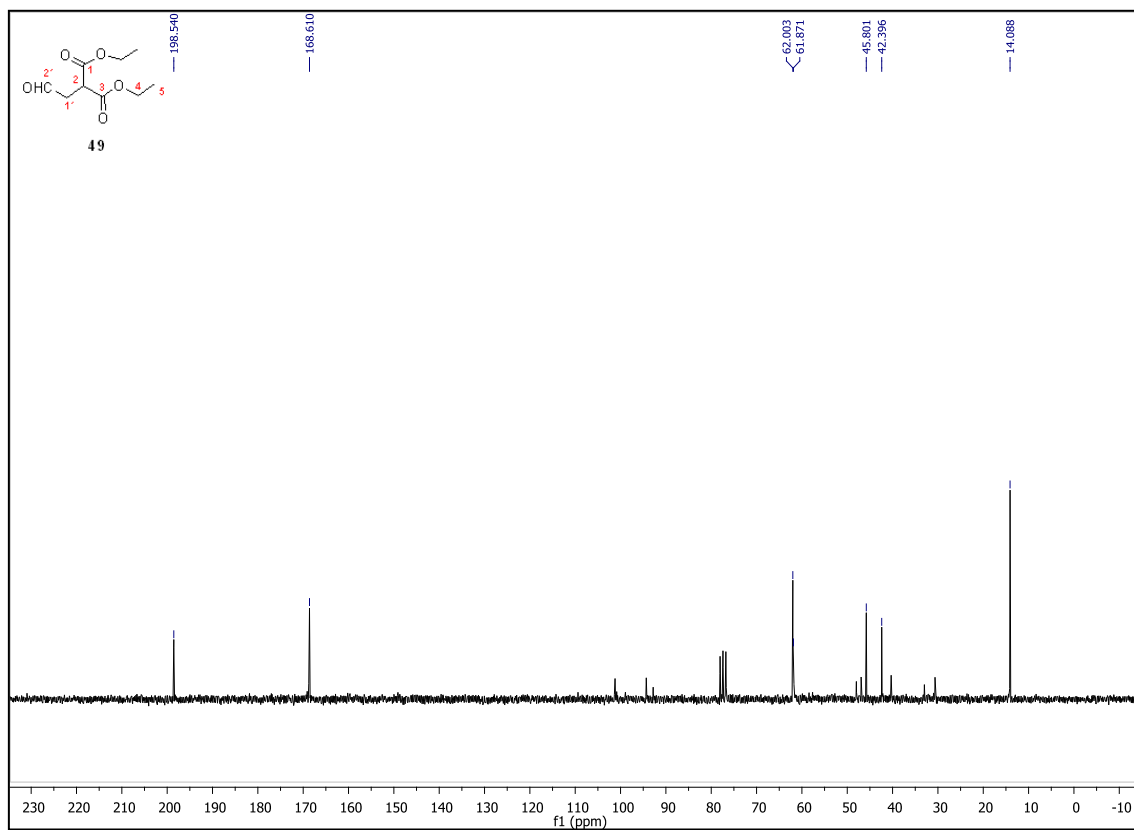


Espectro 93 – Espectro de RMN ^1H do composto 48

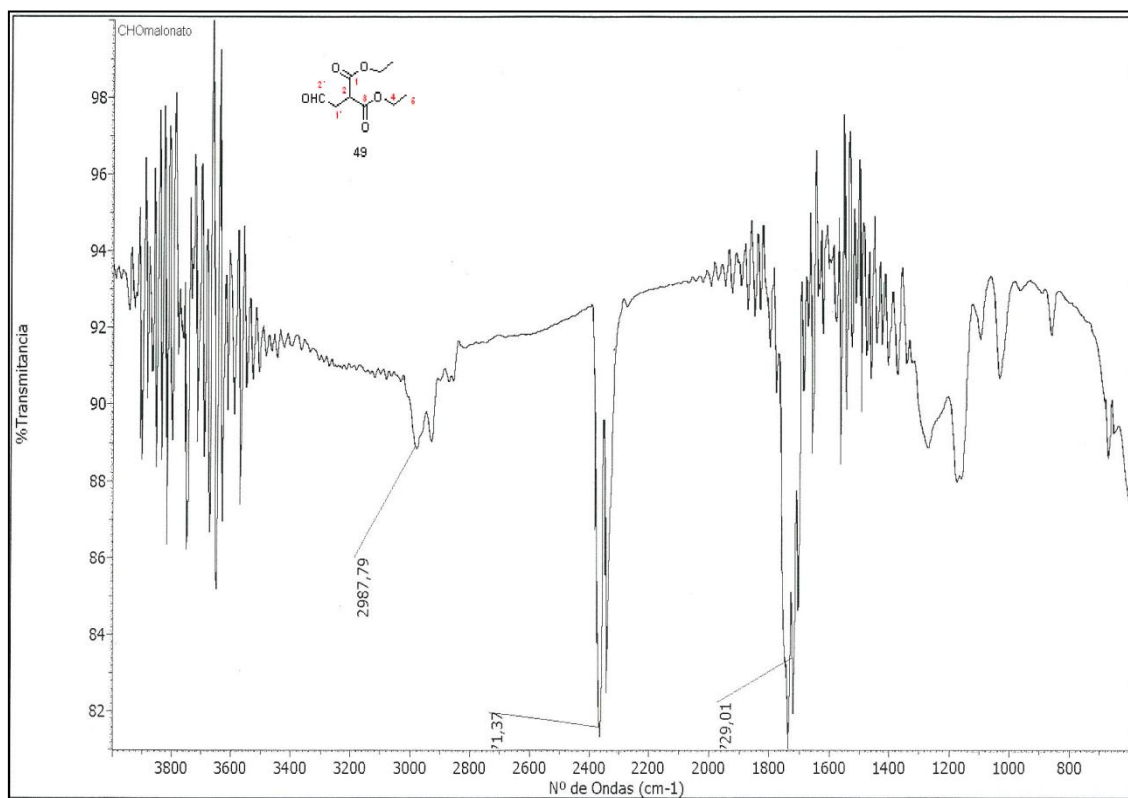


Espectro 94 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 48

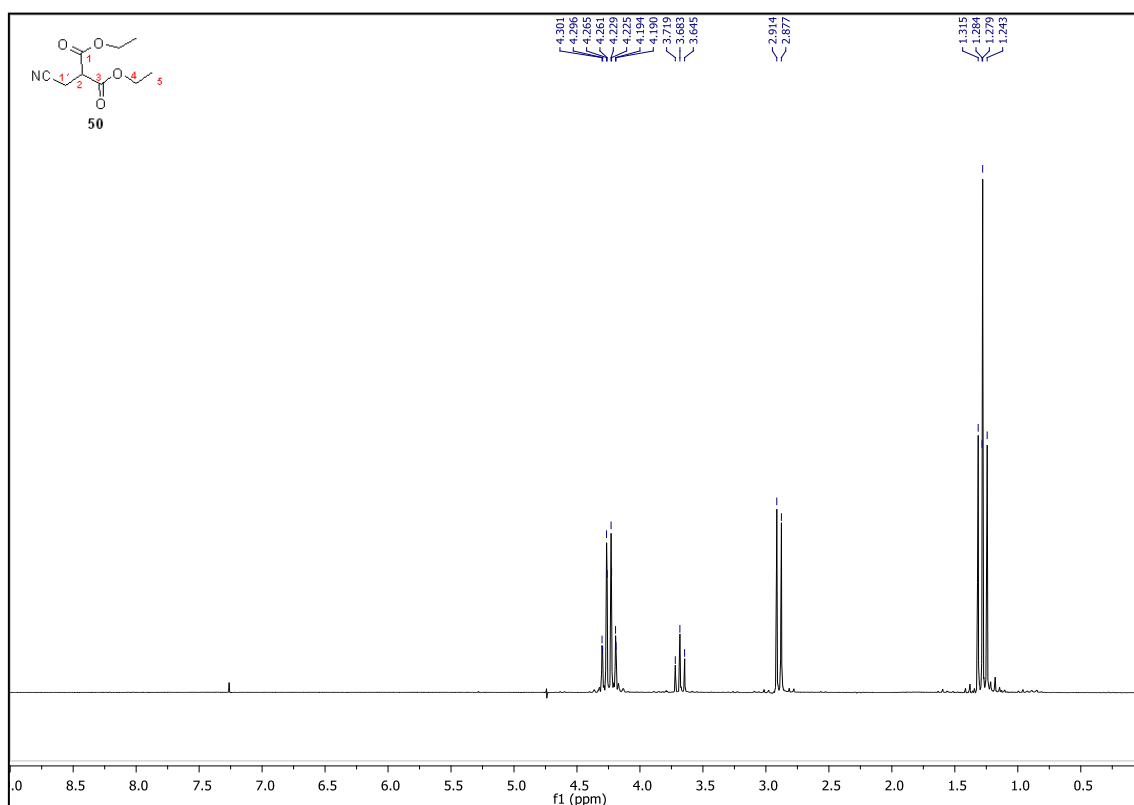
**Espectro 95 – Espectro de IV do composto 48****Espectro 96 – Espectro de RMN ^1H do composto 49**



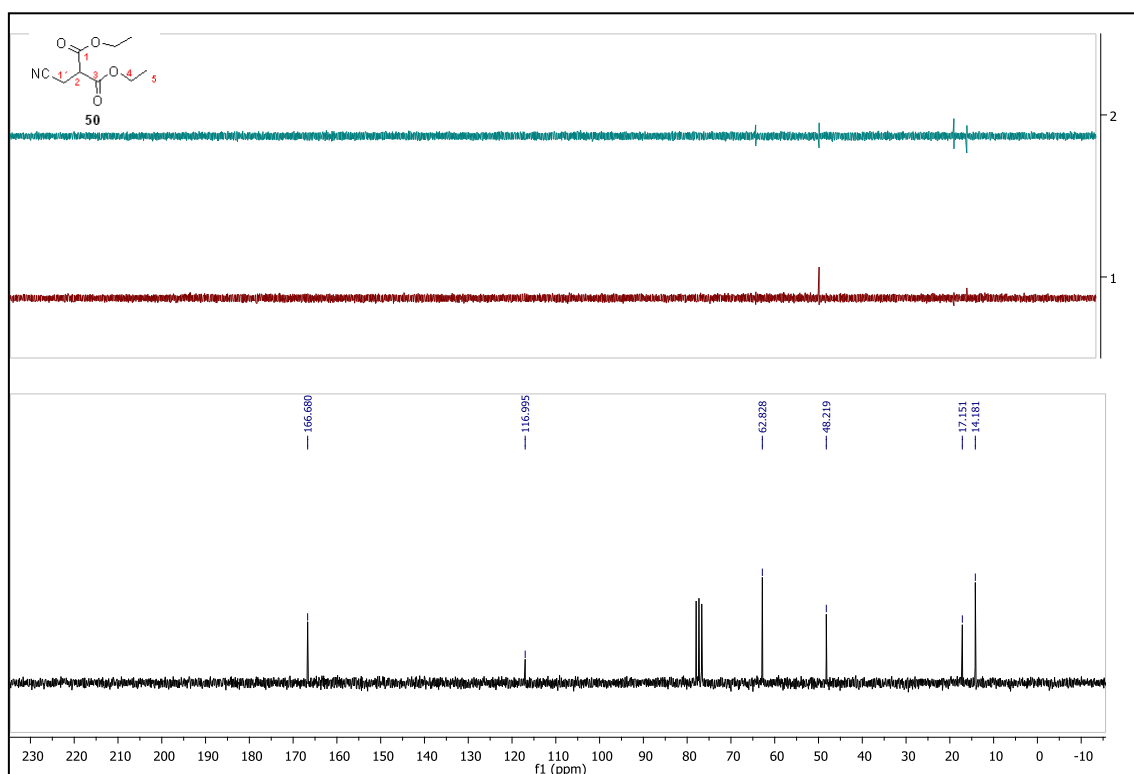
Espectro 97 – Espectro de RMN ¹³C do composto 49



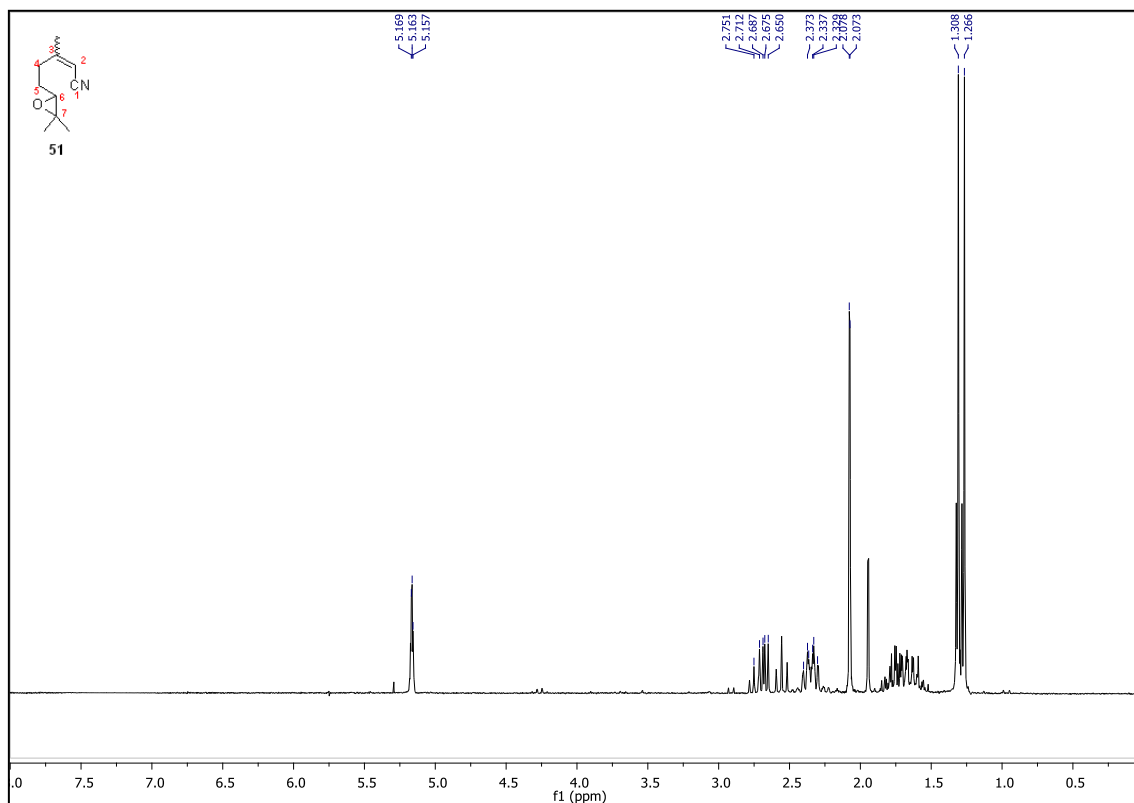
Espectro 98 – Espectro de IV do composto 49



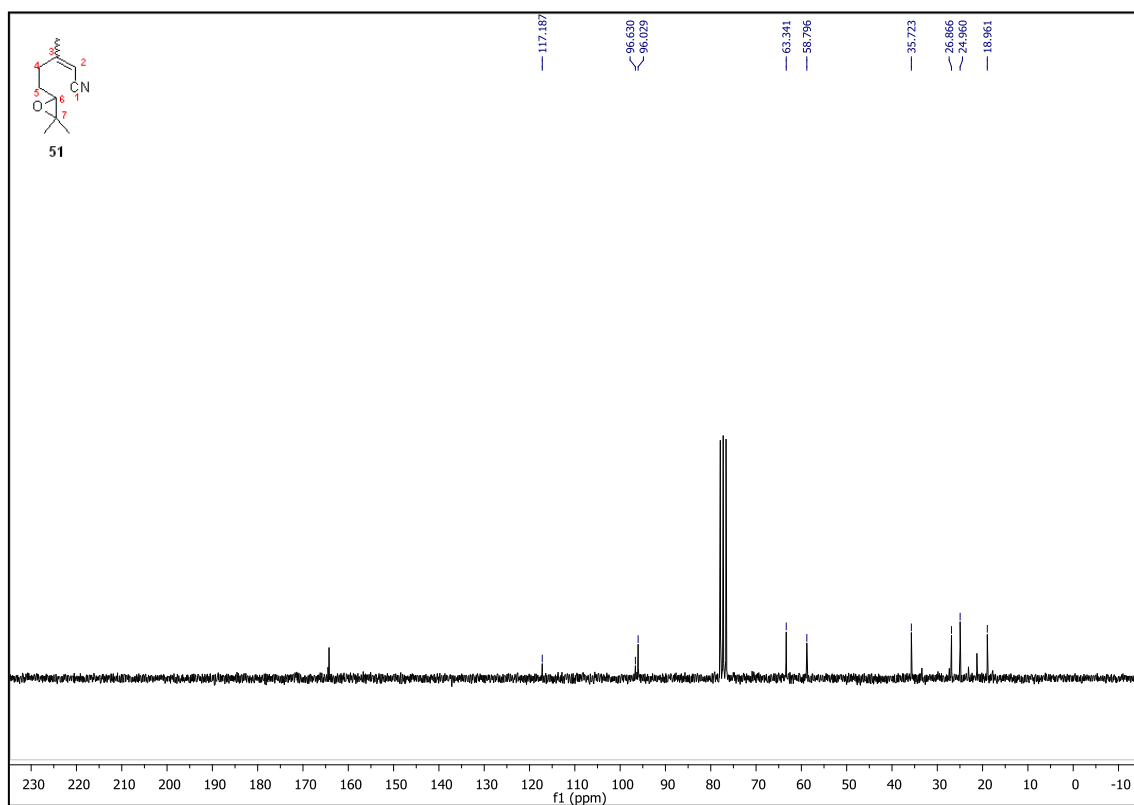
Espectro 99 – Espectro de RMN ^1H do composto 50



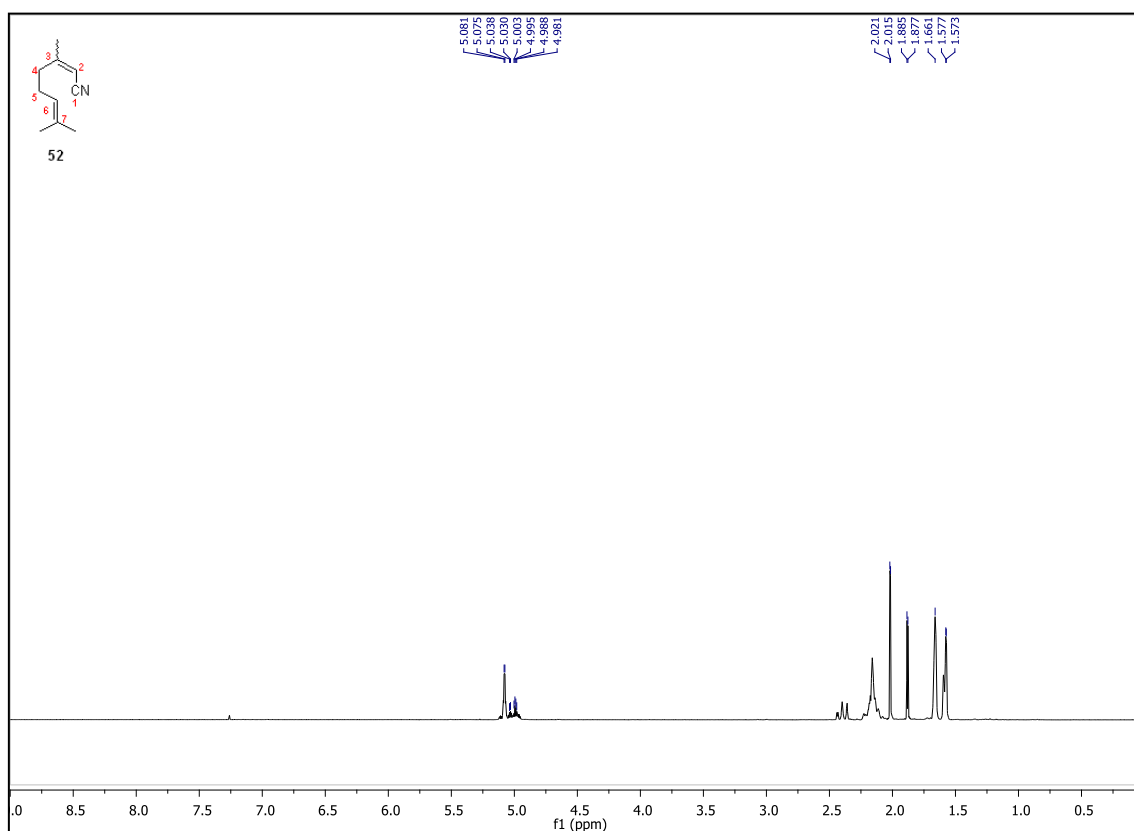
Espectro 100 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 50



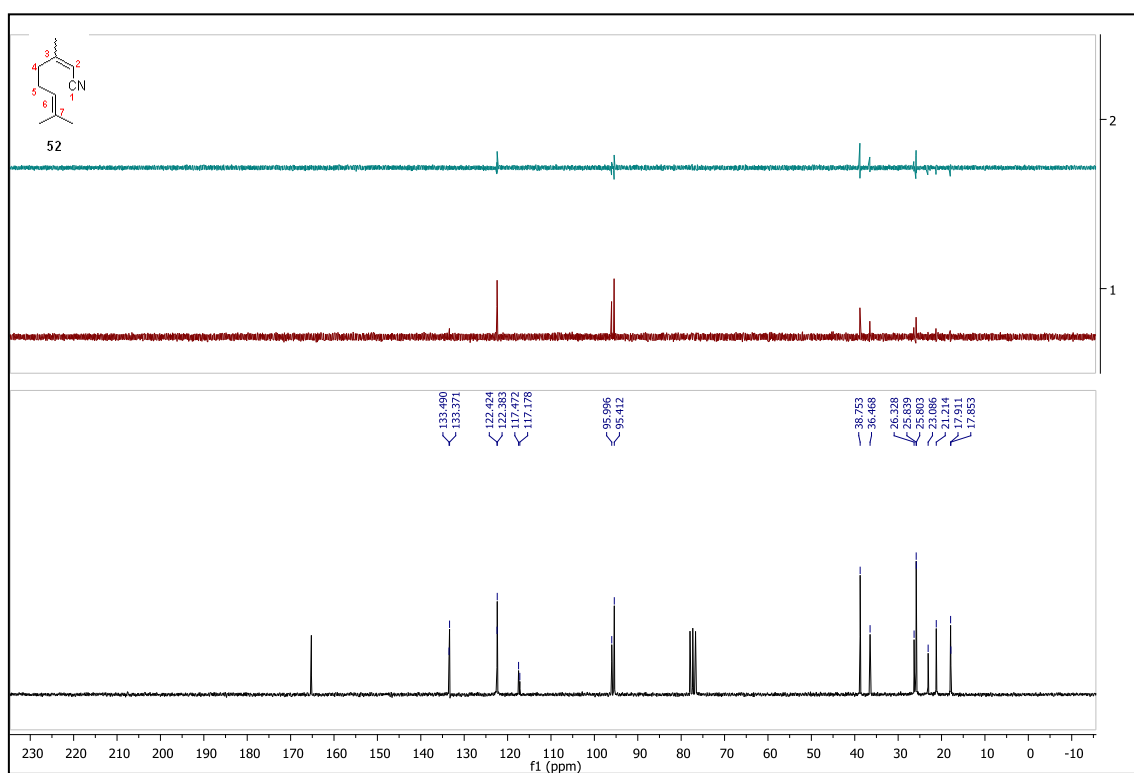
Espectro 101 – Espectro de ^1H do epóxido 51



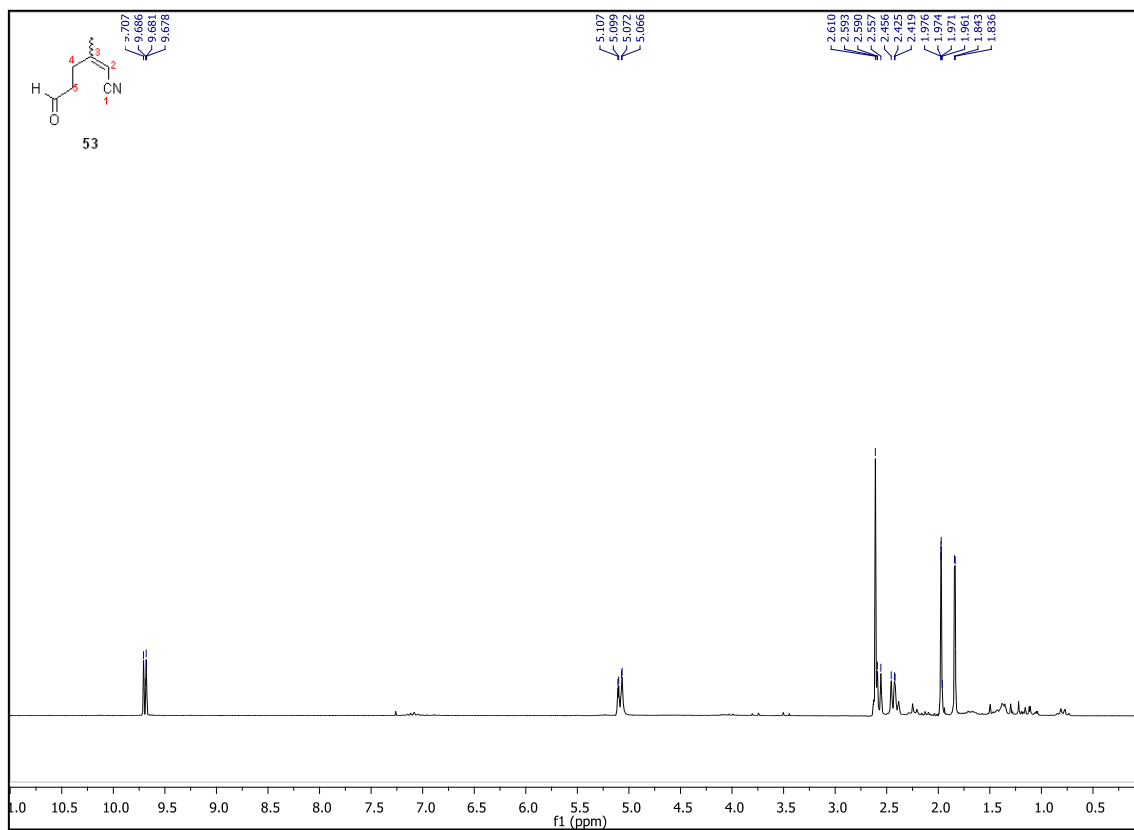
Espectro 102 – Espectro de RMN ^{13}C do epóxido 51



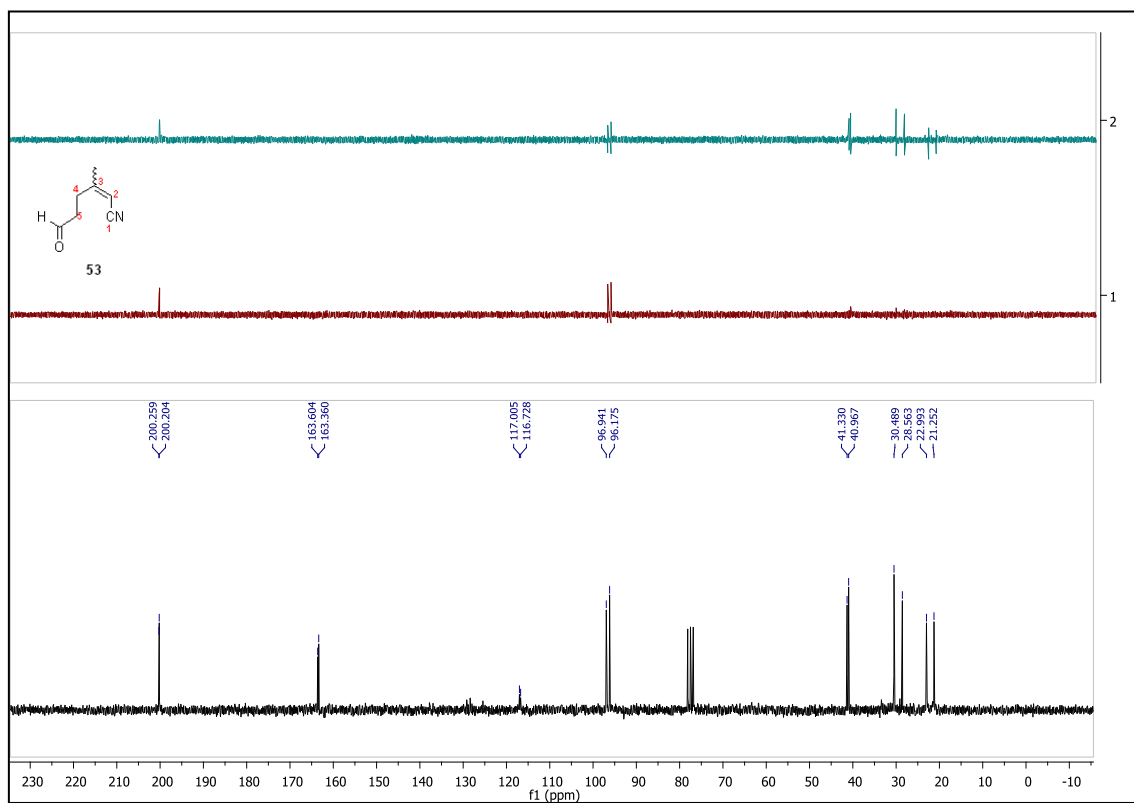
Espectro 103 – Espectro de RMN ^1H do composto 52



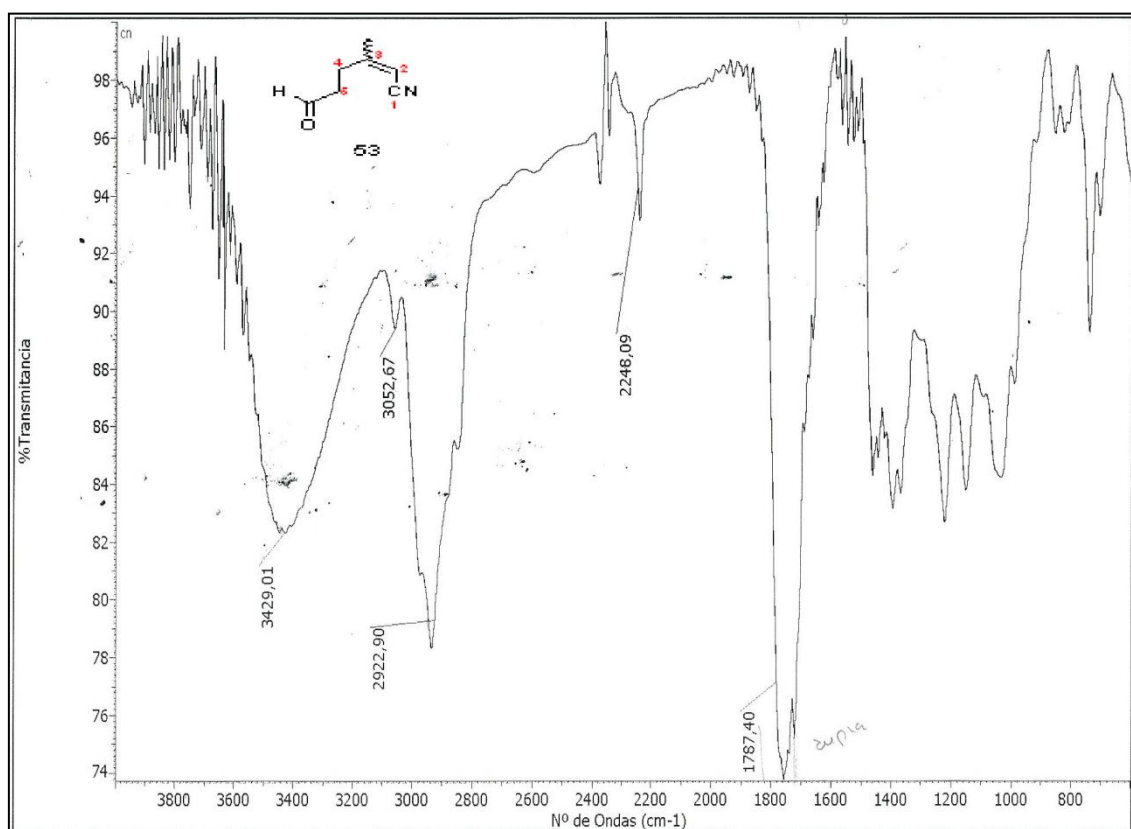
Espectro 104 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 52



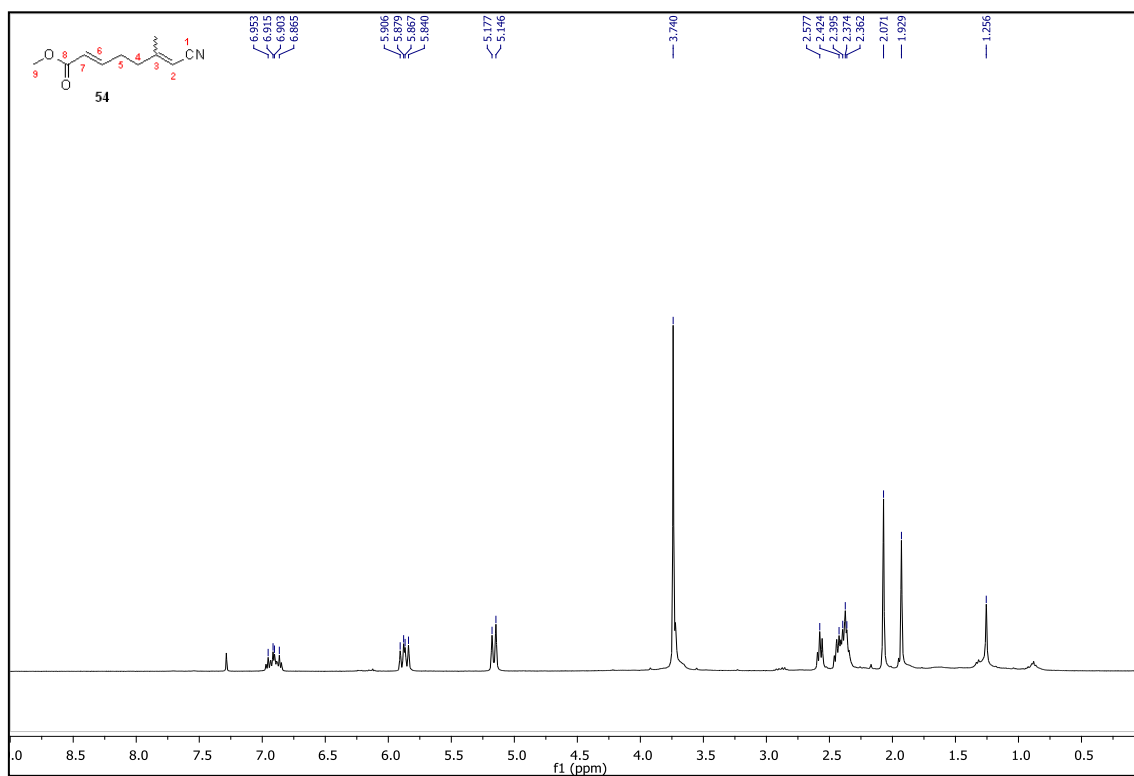
Espectro 105 – Espectro de RMN ^1H do composto 53

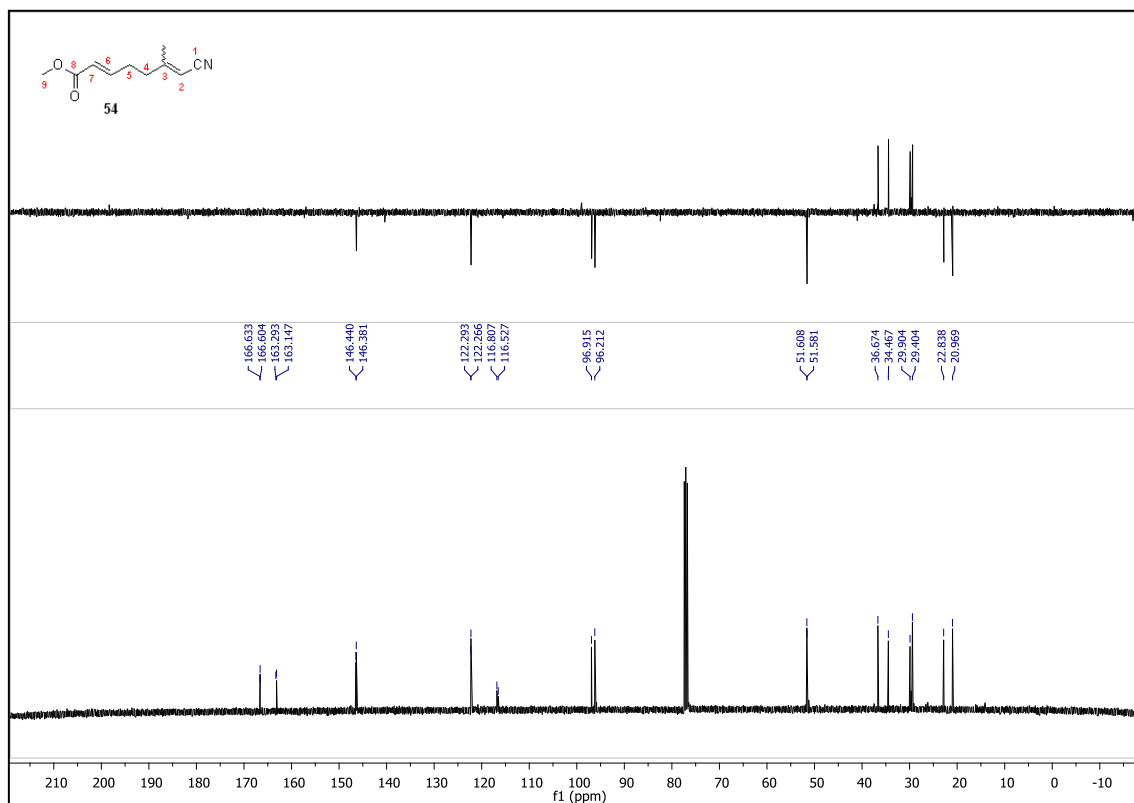


Espectro 106 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 53

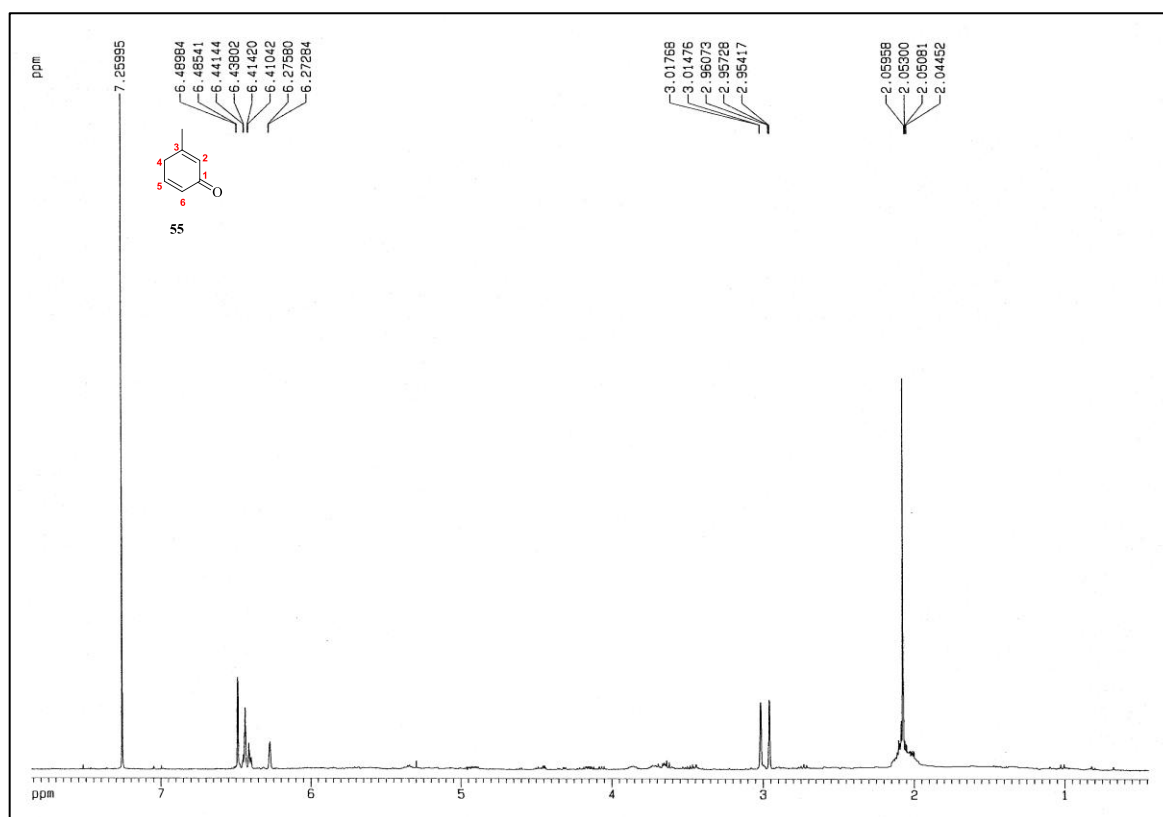


Espectro 107 – Espectro de IV do composto 53

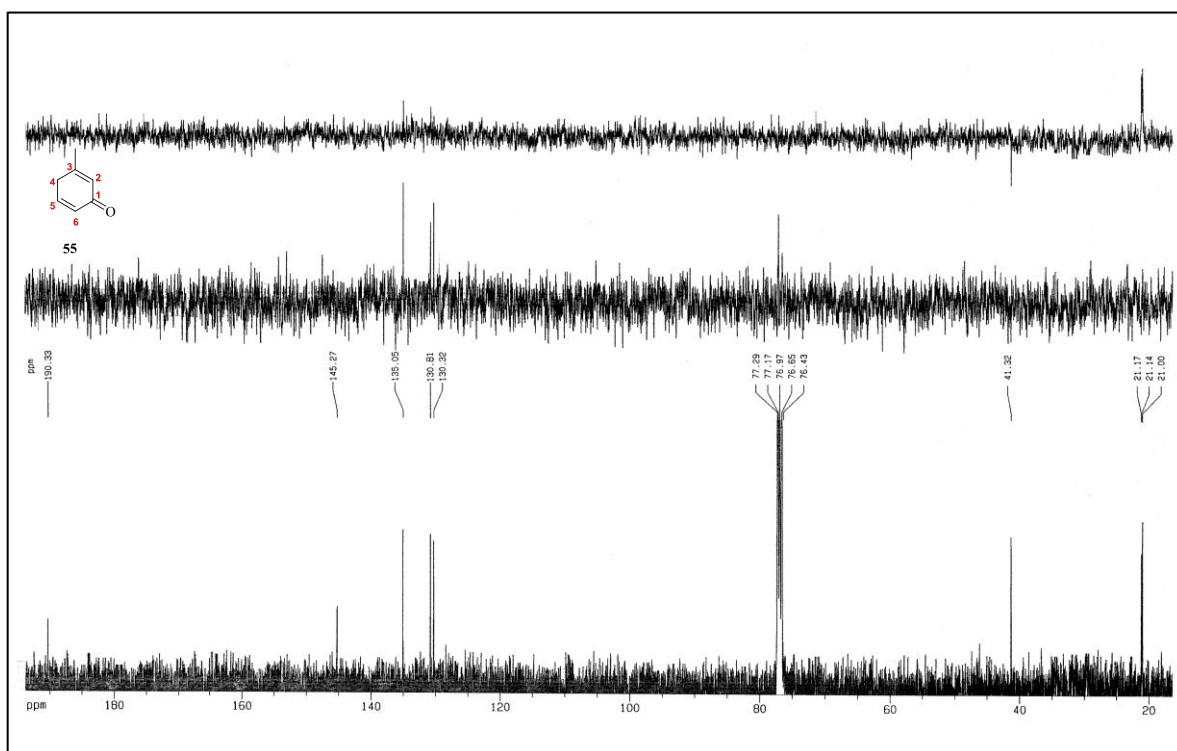
Espectro 108 – Espectro de RMN ¹H do composto 54



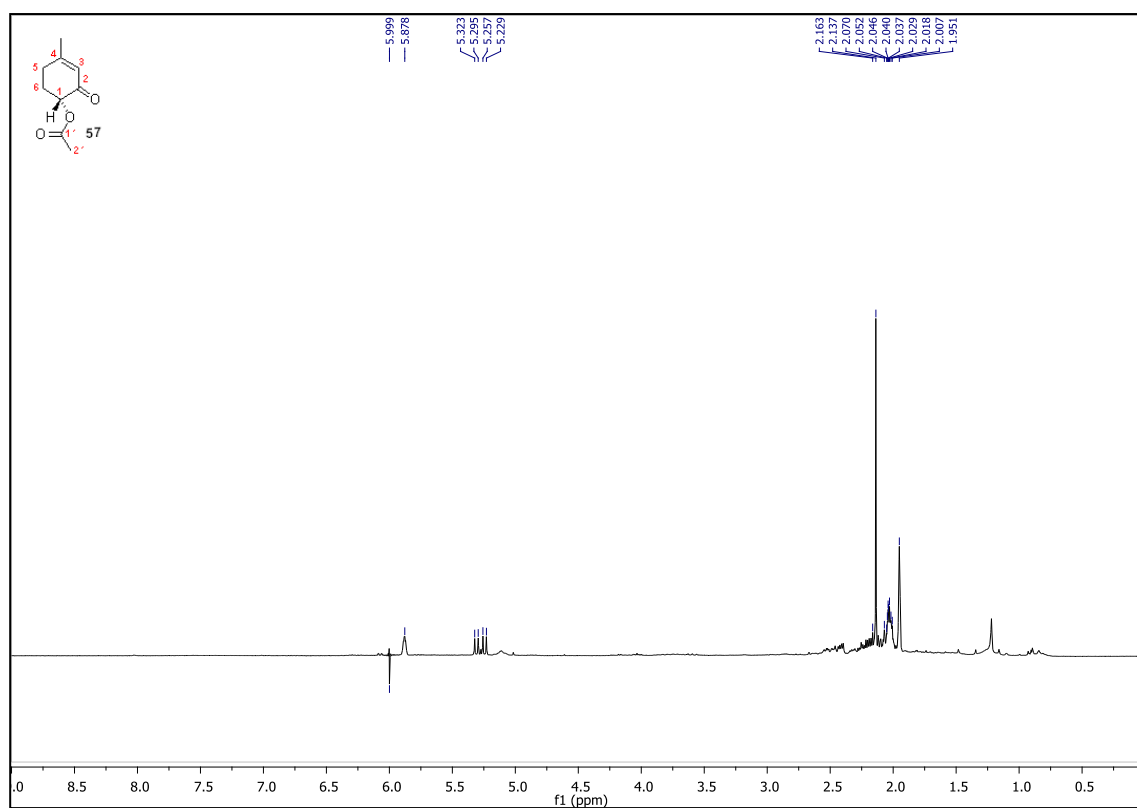
Espectro 109 – Espectro de RMN ¹³C e DEPT do composto 54



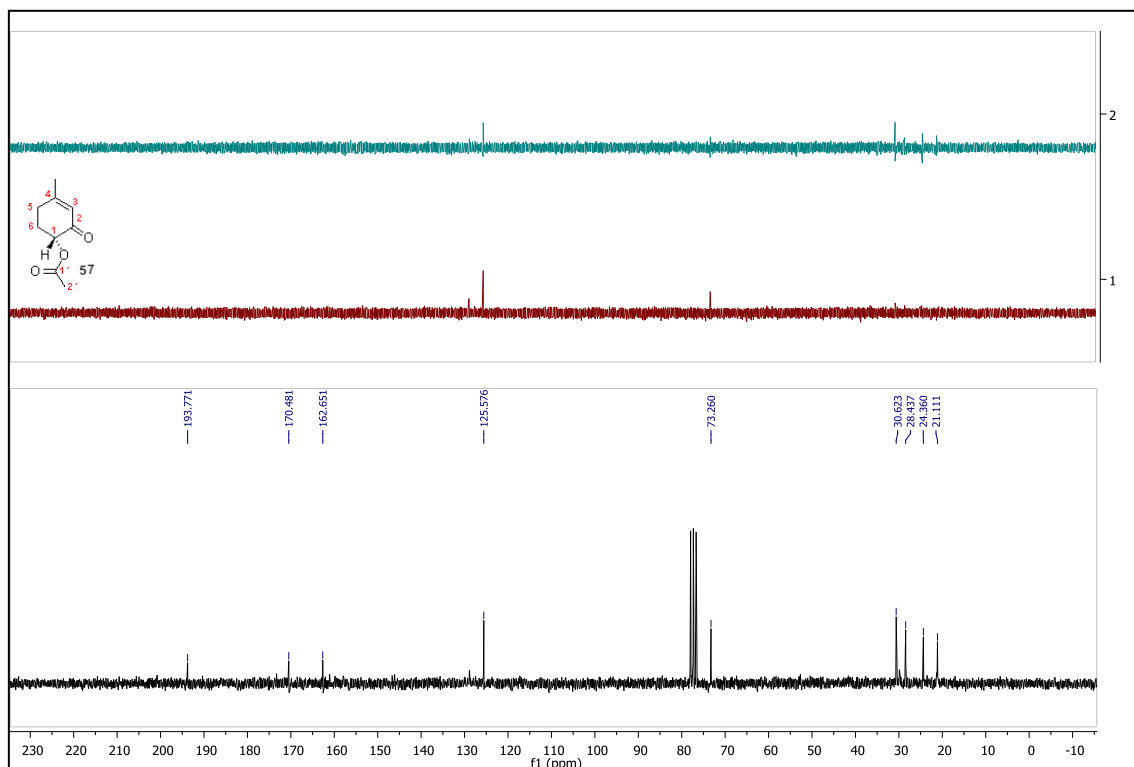
Espectro 110 – Espectro de RMN ¹H do composto 55



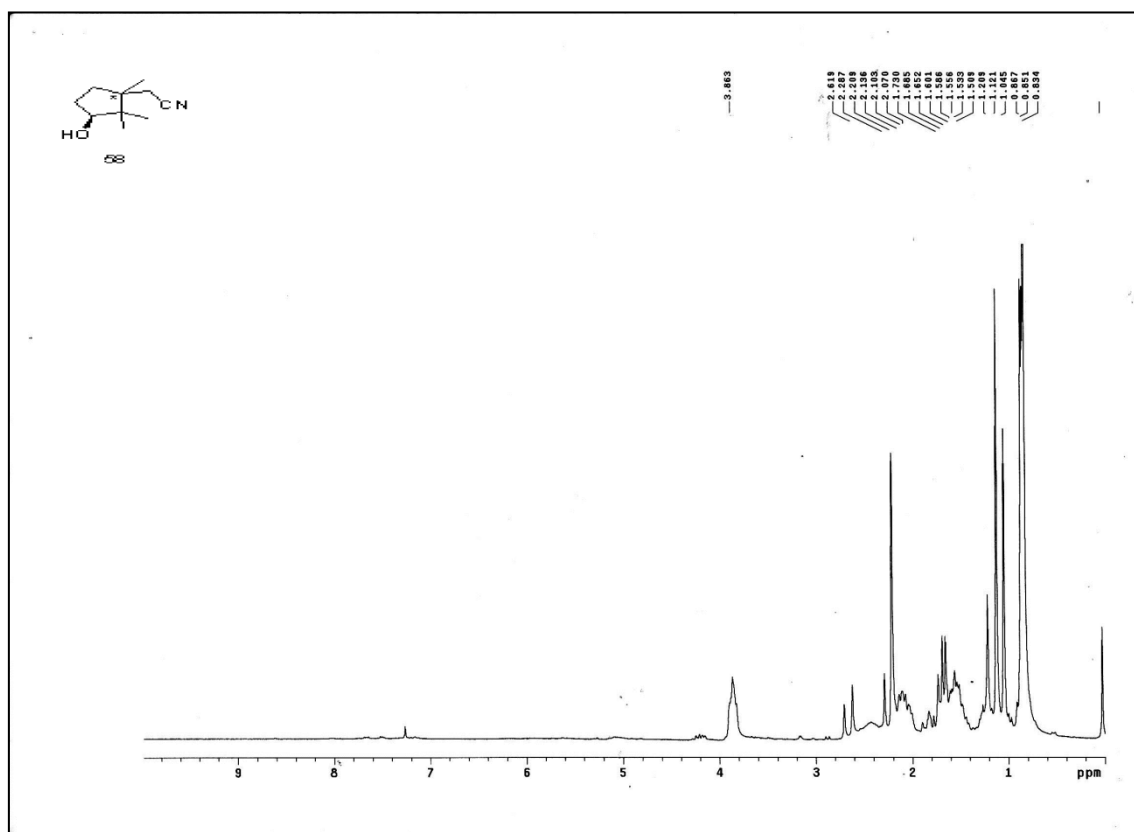
Espectro 111 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 55



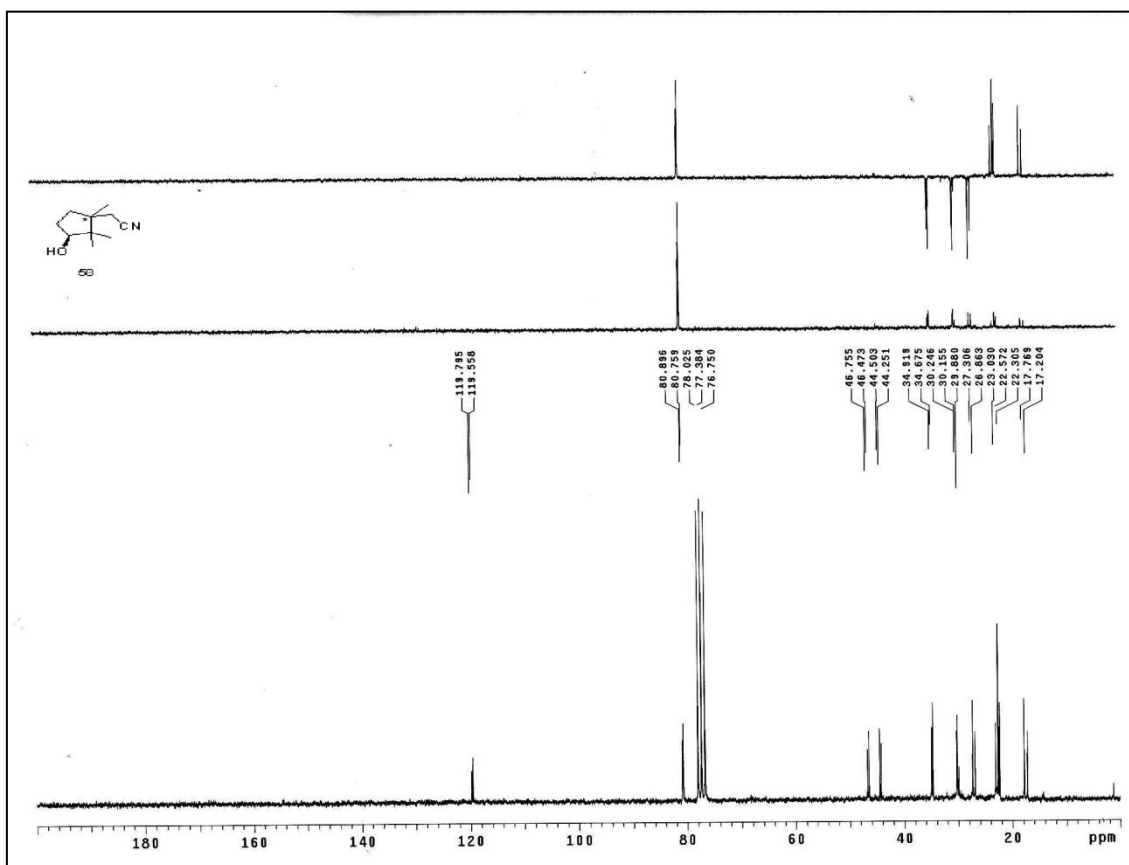
Espectro 112 – Espectro de RMN ^1H do composto 57



Espectro 113 – Espectro de RMN ¹³C e DEPT do composto 57



Espectro 114 – Espectro de RMN ¹H do composto 58



Espectro 115 – Espectro de RMN ^{13}C e DEPT do composto 58